

T.
(043)53
2020
V 54

TESIS CARRERA DE DOCTORADO EN FÍSICA

**DESARROLLO DE PARADIGMAS DE
NEUROMODULACIÓN ADAPTATIVA PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS MOTORES**

Oswaldo Matías Velarde
Doctorando

Dr. Damián Dellavale
Director

Dr. Germán Mato
Co-director

Miembros del Jurado

Dra. Inés Samengo (Instituto Balseiro, Centro Atómico Bariloche)

Dr. Gabriel Midlin (FCEyN, Universidad de Buenos Aires)

Dr. Damián Hernández (Instituto Balseiro, Centro Atómico Bariloche)

1 de Octubre de 2020

Departamento de Física Médica – Centro Atómico Bariloche

Instituto Balseiro
Universidad Nacional de Cuyo
Comisión Nacional de Energía Atómica
Argentina

INVENTARIO: 24170

06.08.21

Biblioteca Leo Falicov

A mi familia
A mis amigos
A Daniel Córdoba

Índice de símbolos

Capítulo 1

DBS: *Deep Brain Stimulation* - Estimulación cerebral profunda.

PD: *Parkinson's Disease* - Enfermedad de Parkinson.

LFP: *Local Field Potential* - Potencial de campo local.

CFC: *Cross Frequency Coupling* - Acoplamiento inter-frecuencia.

BGTC: *Basal ganglial-thalamocortical* - Ganglio basales-tálamocortical.

Capítulo 2

A_i : Actividad instantánea del nodo i .

S_i : Función de transferencia de entrada-salida del nodo i .

I_i : Entrada sináptica total en el nodo i .

T_i : Umbral de activación del nodo i .

H_i : Entrada externa en el nodo i .

m_{ij} : Corriente sináptica desde el nodo i al nodo j .

τ_{ij} : Constante de tiempo de la sinapsis $i \rightarrow j$.

Δ_{ij} : Retardo temporal de la sinapsis $i \rightarrow j$.

G_{ij} : Eficacia de la sinapsis $i \rightarrow j$.

θ_i^α : Coordenada angular de la neurona i en la población α .

$h(\Delta\theta_{ij})$: Probabilidad de que exista la conexión $i \rightarrow j$.

$K_{\alpha,\alpha'}$: Conectividad promedio entre las poblaciones α y α' .

Capítulo 3

PAC: *Phase-Amplitude Coupling* - Acoplamiento fase-amplitud.

PLV: *Phase Locking Value*.

KLMI: *Kullback-Leibler Modulation Index*.

TLI: *Time Locked Index*.

\mathcal{H} : Operador transformada de Hilbert.

$A(x), \phi(x)$: Amplitud y fase de la señal x .

x_{LF}, x_{HF} : Componentes de baja (LF: *Low frequency*) y alta (HF: *High frequency*) frecuencia de la señal x .

SH: Bifurcación Hopf secundaria.

HH: Bifurcación Hopf-Hopf.

Capítulo 4

iEEG: *intracranial Electroencephalography* - Electroencefalografía intracerebral.

BPF: *Band Pass Filter* - Filtro pasa banda.

PC: *Phase Clustering* - Agrupamiento de fase.

TLP: *Time Locked Plots*.

ROC: Características operativas del receptor.

AUC: Área bajo la curva ROC.

Capítulo 5

$\Phi(\theta^C, t)$: Señal LFP como función del tiempo t obtenida por una simulación de la corteza motora donde θ^C indica la posición del electrodo de medición.

$F(\theta_i - \theta)$: Modulación espacial de los electrodos de estimulación y medición como función de la posición angular de una neurona i y la posición del electrodo θ .

Capítulo 6

RL: *Reinforcement Learning* - Aprendizaje por refuerzo.

DQL: *Deep Q-Learning*.

MDP $\mathcal{M} = (\mathcal{S}, \mathcal{A}, P)$: *Markov Decision Process* - Proceso de Decisión de Markov con espacio de estados \mathcal{S} , espacio de acciones \mathcal{A} y probabilidad de transición P .

$P_\pi(\cdot|s)$: Distribución de probabilidad en el espacio de acciones inducida por la política π dado un estado s .

$r(s, a, s')$: Función de recompensa inmediata evaluada en el estado inicial s , acción a y estado final s' .

V^π, Q^π : Funciones de valor de estado y estado-acción de la política π .

π^* : Política óptima.

V^*, Q^* : Funciones de valor de estado y estado-acción de la política óptima.

TQ : Operador de optimalidad de Bellman aplicado a la función Q .

$MSEB(Q)$: Error cuadrático medio de Bellman.

$L(\theta)$: Función de costo en el aprendizaje dependiente de los parámetros θ .

κ_i : Biomarcadores considerados en la función de recompensa r .

Índice de contenidos

Índice de símbolos	v
Índice de contenidos	vii
Índice de figuras	xiii
Índice de tablas	xli
Resumen	xliii
Abstract	xlvi
1. Introducción	1
1.1. Sistema motor	3
1.2. Patologías del sistema motor	4
1.3. Neuromodulación	6
2. Modelos de red BG-tálamocortical	9
2.1. Dinámica neuronal	10
2.2. Arquitecturas de la red BGTC	11
2.2.1. Arquitectura detallada basada en núcleos unidimensionales	11
2.2.2. Arquitectura reducida de dos núcleos	15
2.2.3. Arquitectura de tres lazos	17
3. Biomarcadores electrofisiológicos en trastornos motores	19
3.1. Biomarcadores en PD y Epilepsia	21
3.1.1. Oscilaciones en la banda β en PD	21
3.1.2. Acoplamiento inter-frecuencia	22
3.1.3. Formas de ondas	24
3.2. Análisis en los modelos de la red BGTC	24
3.3. Bifurcaciones como mecanismos subyacentes	26
3.4. Bifurcación de Hopf como origen de oscilaciones	27
3.5. Mecanismos de los acoplamientos inter-frecuencia	27

3.6. Métricas tradicionales de CFC	33
3.7. Contenido armónico	34
3.7.1. Algoritmo para la detección de formas ondas no sinusoidales: <i>Time Locked Index</i> (TLI)	35
3.7.2. Aplicación de las métricas en el oscilador Van der Pol.	37
3.8. Acoplamiento inter-frecuencia en modelo BGTC	38
3.9. Discusión	48
3.9.1. PAC como biomarcador en la enfermedad de Parkinson	51
4. Procesamiento de biomarcadores en señales electrofisiológicas	55
4.1. Procesamiento de la actividad cerebral en pacientes epilépticos	56
4.1.1. Sobre los pacientes	56
4.1.2. Registros intracerebrales	57
4.1.3. Métodos para el procesamiento de las señales	57
4.1.4. Evolución temporal de las métricas de PAC y armonicidad	60
4.1.5. Análisis estadístico	61
4.2. Primeras observaciones	61
4.2.1. PAC armónico y no armónico en la dinámica ictal	61
4.2.2. <i>Time locked plots</i> (TLP)	63
4.2.3. Comodulogramas y mapas de armonicidad	67
4.2.4. Evolución temporal de las métricas PAC y armonicidad durante la dinámica de crisis	70
4.3. Armonicidad de la actividad ictal determina el rendimiento del PAC ictal como biomarcador en la identificación de la SOZ	73
4.3.1. Análisis de características operativas del receptor	73
4.3.2. Análisis bivariado inter-pacientes	77
4.3.3. Análisis bivariado intra-paciente	79
4.4. Discusión	80
4.4.1. PAC armónico ictal como un factor de confusión	81
4.4.2. Implicaciones para la mejora de terapias	82
4.4.3. TLI como herramienta complementaria para asistir a los análisis clínicos de registros iEEG	83
4.4.4. Limitaciones y consideraciones metodológicas	84
5. Mecanismos asociados a la Estimulación Cerebral Profunda	85
5.1. Detalles de implementación	87
5.1.1. Potenciales de campo local y estimulación	87
5.1.2. Patrones de estimulación	88
5.1.3. Método de análisis	89

5.2. Mecanismo de cancelación polo-cero en el modelo reducido de oscilador	89
5.3. Mecanismo de supresión y <i>resetting</i> de la actividad en la arquitectura reducida con un patrón de estimulación periódico	91
5.4. Mecanismo de <i>resetting</i> de la actividad en la arquitectura reducida con patrón irregular de estimulación	96
5.5. Mecanismo de supresión y <i>resetting</i> de actividad en la arquitectura de núcleos unidimensionales	97
5.6. Efecto sobre los acoplamientos inter-frecuencia	100
5.7. Discusión	103
6. Esquema de neuromodulación adaptativo basado en aprendizaje profundo	111
6.1. Aprendizaje por refuerzo	114
6.2. Procesos de Decisión de Markov	116
6.2.1. Función de valor de estado y estado-acción	118
6.3. Enfoques del RL basado en funciones valor	119
6.4. Operador de optimalidad de Bellman y error cuadrático de Bellman . .	121
6.5. Q-Learning	121
6.5.1. Política de comportamiento: Dilema explotación-exploración. . .	121
6.5.2. Sobre la regla de aprendizaje: Repetición de experiencia.	122
6.6. Q-Learning en casos paramétricos	123
6.6.1. Deep Q-Learning	125
6.7. Implementación del DQL en <i>Closed-loop</i> DBS	126
6.7.1. Esquema de control en DBS	126
6.7.2. Detalles de la implementación	128
6.7.3. Función de recompensa	130
6.8. <i>Closed-loop</i> DBS aplicado a la red de tres lazos.	132
6.8.1. Entrenamiento de la DQN	132
6.8.2. Evaluación del agente	133
6.8.3. Estructura de la red	137
6.8.4. Representaciones del aprendizaje	138
6.8.5. Resultados en otra configuración de la red BGTC.	141
6.9. Discusión	141
7. Inferencia Bayesiana Dinámica	151
7.1. Elementos de DBI	152
7.1.1. Estimación de la dinámica	154
7.1.2. Estimación del proceso de medición	156
7.1.3. Estimación de la trayectoria de variables ocultas	156

7.2. Aplicación de DBI en el oscilador Van der Pol	158
7.3. Aplicación de DBI en señales electrofisiológicas	160
7.3.1. Sobre las señales	160
7.3.2. Observaciones preliminares	161
7.3.3. DBI como paso intermedio entre la simulación y la experimentación	165
8. Conclusiones	169
A. Redes neuronales biológicamente plausibles	175
A.1. Mecanismo sensorial: Oscilador con entrada externa dependiente del tiempo	175
A.2. Acoplamiento unidireccional	178
A.3. Acoplamiento bidireccional	180
A.4. Red entrelazada	180
A.5. Dinámica de la red BG-tálamo cortical.	182
A.6. Efecto del lazo directo en la dinámica de la red BGTC.	182
B. Anexo de los Capítulos 2 y 3	185
B.1. Sobre las funciones de transferencia	185
B.2. Una forma de identificar tipos de acoplamientos inter-frecuencia	187
B.2.1. Variaciones en las constantes de tiempo	188
B.2.2. Variaciones en las ganancias de conexión	189
B.2.3. Independencia entre acoplamientos	189
B.2.4. Mecanismo básico para la aparición de PFC	190
C. Anexo del Capítulo 4	193
C.1. Localización de la posición de los electrodos	193
C.2. Decisión sobre cirugía	195
C.3. Etiquetas de las ubicación anatómica de los registros bipolares	195
C.4. Definición de las bandas de frecuencias consideradas	198
C.5. Análisis de características operativas del receptor	198
C.6. Análisis bivariado	202
D. Cálculos del Capítulo 5	205
D.1. Mecanismo de cancelación polo-cero	205
D.2. Determinación de la frecuencia de supresión	206
D.3. Doblamiento de periodo	207
E. Anexo del Capítulo 6	209
E.1. Política totalmente exploratoria	209

F. Anexo del Capítulo 7	211
F.1. Electrodo	211
Bibliografía	213
Publicaciones asociadas	245
Agradecimientos	247

Índice de figuras

1.1. Anatomía de los ganglios basales y conexiones principales. (a) Sección parasagital a través del cerebro del mono que muestra la localización y los límites de todos los componentes principales del sistema de ganglios basales. (b) Esquema de los principales circuitos que unen los núcleos de los ganglios basales. Con flechas azules se indican proyecciones excitatorias; con círculos rojos, inhibitorias; y con verde, moduladoras de dopamina. Abreviaciones - Str: Cuerpo estriado compuesto por putamen, núcleo caudado y <i>accumbens</i> . GPi/GPe: Globo pálido interno/externo. STN: Núcleo subtalámico. SN: Sustancia negra compuesta por parte reticulada (SNr) y compacta (SNc) Esta imagen es una edición de las Figs. 1 y 5 en Lanciego et. al. (2012).	5
1.2. Implante de electrodos para estimulación cerebral profunda. La estimulación cerebral profunda es un tratamiento invasivo donde un electrodo se implanta, generalmente, en el núcleo subtalámico (STN) o en el segmento interno del globo pálido (GPi). El electrodo se conecta a través de un cable a un generador de pulsos. El cable de conexión se encuentra por debajo de la piel del cuero cabelludo y del cuello hasta la pared torácica anterior. En el recuadro superior, se muestra un corte transversal como ampliación de la zona objetivo (STN). Esta imagen es una edición de la Fig. 1 en el Okun, M.S (2012).	7
2.1. Esquema del proceso de sinapsis en los modelos de red. En el nodo i , la dinámica (Ec. 2.1) calcula la salida sináptica m_{ij} . Esta salida pesada con una ganancia G_{ij} y con un retardo temporal Δ_{ij} contribuye a la corriente entrante a la neurona j , denotada I_j . Además, la neurona j puede recibir estimulaciones externas H_j	10

- 2.2. **Arquitectura de núcleos unidimensionales.** (a) La arquitectura unidimensional está compuesta por cinco poblaciones neuronales. Tres poblaciones (C, Th, STN) están constituidas por neuronas excitatorias, mientras que las otras dos (St, GPi) son conjuntos de neuronas inhibitorias. Las proyecciones excitatorias e inhibitorias están indicadas por flechas azules y círculos rojos, respectivamente. El modelo incluye los lazos hiperdirecto (C-STN-GPi) y directo (C-St-GPi) que actúan como lazos de retroalimentación en competencia (abreviación: HL y DL). A través de las proyecciones eferentes GPi-Th-C se cierra la red motora BG-tálamocortical. (b) Las neuronas (círculos celestes) de cada población están ordenadas en un anillo, proporcionando al modelo una estructura espacial unidimensional periódica. Esto significa que cada neurona en el núcleo BG está asociado a una coordenada angular θ . La probabilidad de conexión entre dos neuronas pertenecientes a dos núcleos BG (curva verde en forma de campana en el GPi), depende de la distancia angular entre esas neuronas y está dada por la función h en la Ec. 2.3. Las neuronas en una misma población no están interconectadas. Los ángulos remarcados en azul y rojo representan el volumen de tejido activado por la estimulación en el STN y el volumen de tejido de C que contribuye al potencial de campo local, respectivamente (ver Capítulo 5). 13
- 2.3. **Arquitectura reducida de dos núcleos.** La arquitectura reducida consiste en una población excitatoria N_1 y una inhibitoria N_2 que están conectadas recíprocamente, constituyendo una versión minimalista de un sistema capaz de generar oscilaciones. Las proyecciones excitatorias e inhibitorias están indicadas por flechas azules y círculos rojos, respectivamente. La población N_1 recibe una entrada sináptica constante H_1 . Por otro lado, la población N_2 recibe una corriente externa H_2 que representa el patrón de estimulación eléctrica (señal DBS). 16
- 2.4. **Arquitectura de tres lazos.** La arquitectura de tres lazos es un modelo de la red BGTC para la generación de oscilaciones y acoplamiento inter-frecuencias patológicos asociados al estado parkinsoniano. Esta arquitectura incluye los tres lazos relevante en la red BGTC: hiperdirecto (HL), indirecto (IL) y directo (DL). El subsistema N_2 - N_3 puede representar la interacción local de los ganglios basales. 17

3.1. El proceso de medición es una transformación estocástica desde el espacio de variables latentes (estado del sistema) al espacio de representaciones (señales). Un procesamiento es una transformación desde el espacio de señales al espacio de biomarcadores. El cálculo de biomarcadores permite condensar la información relevante sobre las variables latentes del sistema.	21
3.2. Formas de onda que emergen de diferentes mecanismos neuronales fisiológicos. (Superior) La amplitud de la oscilación rápida es modulada por la fase de una oscilación lenta. (Centro) Superposición lineal de una oscilación lenta no sinusoidal y una oscilación rápida. (Inferior) Superposición lineal de dos oscilaciones sinusoidales con diferentes frecuencias.	25
3.3. Diagrama de fase de la dinámica intrínseca de la arquitectura reducida (Fig. 2.3). Los parámetros G_1 y G_2 corresponden a las ganancias sinápticas de las proyecciones eferentes a las poblaciones N_1 y N_2 , respectivamente. La línea azul corresponde a la bifurcación de Hopf sobre la cual el sistema muestra actividad oscilatoria (área azul). El punto rojo indica los valores de eficacia sináptica usados en las simulaciones del Capítulo 5 (ver Tabla 2.3).	28
3.4. Sección de Poincaré para un ciclo límite. En cada punto del ciclo límite $\vec{x}_c(t)$, es posible definir una base ortonormal $\{\gamma(t), \kappa(t), \eta(t)\}$ donde $\gamma(t)$ es tangente al ciclo límite y $\kappa(t), \eta(t)$ generan el plano ortogonal a $\gamma(t)$ denominado plano de Poincaré.	30
3.5. Estructura de bifurcación. Los paneles izquierdo y derecho corresponden a las bifurcaciones Hopf secundaria (SH) y Hopf-Hopf (HH), respectivamente. (Superior) Representación en el espacio de fase (x, y, z) . (Centro) Proyección en el plano (x, y) . (Inferior) Señal x como función del tiempo.	32
3.6. Representación esquemática del algoritmo para calcular TLI. Ver descripción del algoritmo en el texto.	37
3.7. Caracterización del acoplamiento inter-frecuencia en el oscilador de Van der Pol. Los estimadores PLV, KLMI y TLI como función de $\frac{\mu}{\omega}$. Todos los índices crecen concurrentemente. Esto muestra que se observa PAC armónico. En los insets, se muestra la solución de la Ec. 3.23 para tres valores de μ	38

- 3.8. **Estructura de bifurcación de la red BGTC (Fig. 2.4) en la configuración A.** (a) Aparición de una oscilación rápida ($\omega_{FO} \approx 50$ Hz) debida a la activación del nodo N_3 . (b) La bifurcación de Hopf desestabiliza el sistema y una oscilación lenta ($\omega_{SO} \approx 4$ Hz) aparece. (c) En la bifurcación SH, el ciclo límite pierde estabilidad y una nueva oscilación con frecuencia ω_{SO} aparece. d) Si G_{13} crece, en una parte del periodo de la oscilación lenta, hay una superposición con una oscilación rápida. Todos los recuadros muestran la señal I_3 como función del tiempo en el rango de 9000 a 10000 ms. 39
- 3.9. **Bifurcación Hopf secundaria correspondiente a la flecha (c) en la Fig. 3.8.** El comportamiento de una órbita periódica en el espacio (I_1, I_2, I_3) se puede representar en un plano de Poincaré ($I_3 = 0$). (a) El ciclo límite y el punto fijo en el mapa son estables. (b,c) La estabilidad del ciclo límite y punto fijo cambia. En el mapa de Poincaré, esta bifurcación es una versión discreta de Hopf. (d) Se forma un toro invariante. La intersección del toro con el plano de Poincaré corresponde a una curva invariante cerrada. Todos los gráficos tienen la misma escala. 42
- 3.10. **Estructura de bifurcación de la red BGTC (Fig. 2.4) en la configuración B.** (a) Bifurcación de Hopf correspondiente a oscilaciones rápidas ($\omega_{FO} \approx 50$ Hz). (b) Bifurcación de Hopf correspondiente a oscilaciones lentas ($\omega_{SO} \approx 4$ Hz). (c) La bifurcación Hopf-Hopf ocurre en la intersección de las dos ramas Hopf. La solución es una suma de señales sinusoidales no acopladas. Lejos de la bifurcación, la señal cambia de forma. (d) Los efectos no lineales dan lugar a la aparición de formas de onda no sinusoidales. En todos los recuadros, la señal I_3 se muestra en función del tiempo en el rango de 9000 a 10000 ms. 42
- 3.11. **Valor absoluto del PLV como una función de las eficacias sinápticas (G_{12}, G_{13}).** Los paneles izquierdo y derecho corresponden a las configuraciones A y B de la red BGTC (Fig. 2.4), respectivamente. Las líneas discontinuas marcan la bifurcación Hopf secundaria (SH). Las flechas (a) y (b) indican la formación del ciclo límite a través de la activación o la bifurcación de Hopf, respectivamente. Las flechas (c) y (d) muestran variaciones discontinuas y continuas del PLV, respectivamente. Las regiones blancas corresponden a estados estables. En ambos casos, se calculó el PLV para la señal I_3 44

- 3.12. **Índice de modulación (KLMI) normalizado en función de la eficacia sináptica** (G_{12}, G_{13}). Los paneles izquierdo y derecho corresponden a las configuraciones A y B de la red BGTC (Fig. 2.4), respectivamente. Las líneas discontinuas marcan la bifurcación Hopf secundaria (SH). Las flechas (a) y (b) indican la formación del ciclo límite a través de la activación o la bifurcación de Hopf, respectivamente. Las flechas (c) y (d) muestran variaciones discontinuas y continuas del KLMI, respectivamente. En ambos casos, se calculó el KLMI para la señal I_3 . Compare con la Fig. 3.11. 45
- 3.13. ***Time Locked Index* (TLI) como función de las eficacias sinápticas** (G_{12}, G_{13}). Los paneles izquierdo y derecho corresponden a las configuraciones A y B de la red BGTC (Fig. 2.4), respectivamente. Las líneas discontinuas marcan la bifurcación Hopf secundaria (SH). Las flechas (a) y (b) indican la formación del ciclo límite a través de la activación o la bifurcación de Hopf, respectivamente. Las flechas (c) y (d) muestran variaciones discontinuas y continuas del TLI, respectivamente. Las regiones blancas corresponden a estados estables. En ambos casos, se calculó el TLI para la señal I_3 46
- 3.14. **Resultados de la simulación para la configuración B de la red BGTC (Fig. 2.4)**. Los paneles izquierdo y derecho corresponden a señales cercanas a las bifurcaciones Hopf secundaria (SH) y Hopf-Hopf (HH), respectivamente. (Superior) Representación en el espacio (I_1, I_2, I_3). (Centro) Proyección en un plano (I_3, I_2). (Inferior) Señal I_3 en función del tiempo. En el espacio de parámetros (G_{12}, G_{13}) (ver Figs. 3.11 y 3.13), los paneles izquierdo y derecho están asociados con los puntos (1.5,2.5) y (1.5,1.5), respectivamente. 47
- 4.1. **Vista esquemática de la localización de la zona de inicio de crisis (SOZ)**. Se grafican los registros de electroencefalografía intracerebral bipolar (iEEG) (línea gris) obtenidos de la SOZ de cada paciente (1 canal bipolar por paciente). Se indican el inicio y fin de cada crisis con líneas negras discontinuas verticales. Los insets (línea negra continua) muestran *epochs* de 2 seg para resaltar las formas de onda oscilatorias y las escalas de tiempo durante los eventos ictales. Se construyeron las series temporales de PLV (línea verde), TLI (línea roja) y el agrupamiento de fase (PC) (línea azul) usando una *epoch* deslizante de 5 seg de longitud con 80 % de superposición (ver Sección 4.1.4). 58

- 4.2. **Cálculo del KLMI en registros ictales obtenidos de la zona de inicio de crisis (SOZ) para los pacientes HEC005 y HEC002.** Para la *epoch* $x(t)$, se calcularon las señales filtradas de baja y alta frecuencia ($x_{LF}(t)$ y $x_{HF}(t)$). Para los pacientes HEC005 y HEC002, se consideró como banda de baja frecuencia (LF) a las bandas α y θ , respectivamente. En ambos pacientes, se consideró a la banda γ como banda de alta de frecuencia (HF). Los histogramas de amplitud en la parte inferior muestran que la amplitud media de las oscilaciones rápidas se apartan de la distribución uniforme, lo cual refleja la existencia de una fase ϕ_{LF} preferida. Usando una serie temporal de 7 seg de longitud que incluyó la *epoch* $x(t)$, se obtuvo $PLV = 0.89$ ($KLMI = 0.13$) y $PLV = 0.41$ ($KLMI = 0.024$) para los pacientes HEC005 y HEC002, respectivamente. 59
- 4.3. **Análisis espectral de la actividad ictal de los pacientes HEC005 y HEC002.** (a,b) Espectrogramas para la actividad ictal. El inicio y fin de cada crisis se indican con líneas verticales grises continuas. Los paneles inferiores muestran los registros ictales obtenidos de la SOZ de cada paciente (línea gris). Además, se grafican las series temporales de potencia para las bandas High δ (línea verde), θ (línea azul) y α (rojo línea). Cada serie temporal de potencia se normalizó (*z-score*) y se suavizó usando *moving-average* para mejorar la visualización (ventana de tiempo deslizante de 2 seg con superposición de 95 %). Las series temporales de potencia se obtuvieron elevando al cuadrado la envolvente de amplitud de la señal filtrada en la banda de frecuencia de interés. (c,d) Espectros de potencia de los registros bipolares obtenidos del intervalo de tiempo indicado por las líneas discontinuas verticales en los gráficos en la parte superior (paneles a y b). (e, f) Registros de la actividad (línea negra) junto con la serie temporal filtrada en la banda de baja frecuencia (línea azul) y de alta frecuencia (línea roja) correspondientes al intervalo de tiempo indicado por las líneas discontinuas verticales en los gráficos en la parte superior (paneles a y b). 62
- 4.4. ***Time locked plots* (TLP) computado de los registros ictales obtenidos de la zona de inicio de crisis para el paciente HEC005.** (a) Registro de la actividad ictal (canal bipolar). (b) Señal (a) filtrada alrededor de la banda α . (c) Señal (a) filtrada alrededor de la banda γ . (d,e,f) TLPs correspondientes a las señales mostradas en (a,b,c), respectivamente. 64

4.5. <i>Time locked plots</i> (TLP) computado de los registros ictales obtenidos de la zona de inicio de crisis para el paciente HEC002. (a) Registro de la actividad ictal (canal bipolar). (b) Señal (a) filtrada alrededor de la banda θ . (c) Señal (a) filtrada alrededor de la banda γ . (d,e,f) TLPs correspondientes a las señales mostradas en (a,b,c), respectivamente.	65
4.6. <i>Time locked plots</i> (TLP) computado de los registros ictales obtenidos de la zona de inicio de crisis para el paciente HRM011. (a) Registro de la actividad ictal (canal bipolar). (b) Señal (a) filtrada alrededor de la banda High δ . (c) Señal (a) filtrada alrededor de la banda Low HFO. (d,e,f) TLPs correspondientes a las señales mostradas en (a,b,c), respectivamente.	66
4.7. Comodulogramas del acoplamiento fase-amplitud (PAC) y mapas de armonicidad para la actividad ictal de los pacientes HEC005 y HEC002. (a,b) Los comodulogramas de PAC fueron calculados utilizando la métrica PLV en los registros ictales obtenidos de la SOZ de los pacientes HEC005 y HEC002. Es importante destacar que el ancho de banda (Bw_{HF}) de los filtros pasa banda (BPF) utilizados para obtener las oscilaciones de alta frecuencia (HF) ($Bw_{HF} = 50$ Hz) es más ancho que dos veces la máxima frecuencia de modulación (14 Hz en el gráfico (a) y 9 Hz en el gráfico (b)). (c,d) Los mapas de armonicidad medida con TLI fueron calculados usando los mismos BPF y de la misma actividad ictal correspondiente a los comodulogramas que se muestran en los gráficos (a) y (b). (e,f) Los comodulogramas de PAC fueron calculados a partir de la misma actividad ictal correspondiente a los comodulogramas (a) y (b). En este caso se usaron BPF estrechos para obtener las oscilaciones HF ($Bw_{HF} = 20$ Hz). La importancia estadística de los comodulogramas PLV y los mapas de tiempo TLI se evaluaron como se describe en la Sección 4.1.5.	68

- 4.8. **Espectrograma, comodulograma de PAC y mapa de armonicidad para la actividad ictal del paciente HRM011.** (a) Espectro de potencia del registro ictal obtenido del intervalo de tiempo indicado por las líneas discontinuas verticales en el espectrograma (panel b). (b) Espectrograma de Fourier calculado con el método del periodograma modificado con una ventana de Hann en el dominio del tiempo. Las marcas de tiempo para el inicio y fin de cada crisis se indican mediante líneas verticales grises continuas. El panel inferior muestra el registro ictal (canal bipolar) obtenido de la SOZ del paciente HRM011. Además, se grafican las series temporales de potencia para bandas de frecuencia High δ (línea verde), α (línea azul) y θ (línea roja). Cada serie temporal de potencia se normalizó (*z-score*) y suavizó usando *moving-average* para mejorar la visualización (ventana de tiempo deslizante de 2 seg con superposición de 95 %). Las series temporales de potencia se obtuvieron elevando al cuadrado la envolvente de amplitud de la señal filtrada alrededor de cada banda de frecuencia de interés. (c) Comodulogramas de PAC calculados utilizando la métrica PLV en el registro ictal obtenido de la SOZ del paciente HRM011. Se utilizó filtros pasa banda (BPF) para extraer las oscilaciones de alta frecuencia (HF) con ancho $Bw_{HF} = 50$ Hz. (d) Mapa de armonicidad de TLI calculado usando los mismos BPF y de la misma actividad ictal correspondiente al comodulograma que se muestra en el panel (c). (e) Comodulograma PLV calculado a partir de la misma actividad ictal correspondiente al comodulograma que se muestra en el panel (c). En este caso, se usaron BPF estrechos para extraer las oscilaciones HF ($Bw_{HF} = 5$ Hz). La importancia estadística de los comodulogramas PLV y los mapas TLI se evaluó como se describe en la Sección 4.1.5. 70

- 4.9. **Evolución temporal de los registros junto con las medidas de PAC y armonicidad para el paciente HEC005.** Las marcas de tiempo para el inicio y fin de cada crisis se indican con líneas negras discontinuas verticales. La métrica PLV que cuantifica el PAC (línea negra), el TLI que cuantifica la armonicidad (línea roja) y el PC (línea azul) se construyeron usando una *epoch* deslizante de 2 seg con 50 % superposición. En todos los casos, se eliminó el valor medio de la serie temporal TLI calculada a partir de un intervalo de tiempo de aproximadamente 20 seg de longitud ubicada justo antes del inicio de la crisis. El perfil de propagación de PAC (línea verde discontinua) se determinó a partir del instante de tiempo en cada canal bipolar (puntos verdes) en el que la serie temporal $|PLV|$ excede el umbral dado por 3 veces su valor medio calculado a partir del intervalo de tiempo pre-ictal. Los canales resaltados en rojo corresponden a la zona de inicio de las crisis. Las etiquetas de los canales bipolares del paciente HEC005 se describen en la Tabla C.3. 71
- 4.10. **Evolución temporal de los registros junto con las medidas de PAC y armonicidad para el paciente HEC002.** Las marcas de tiempo para el inicio y fin de cada crisis se indican con líneas negras discontinuas verticales. La métrica PLV que cuantifica el PAC (línea negra), el TLI que cuantifica la armonicidad (línea roja) y el PC (línea azul) se construyeron usando una *epoch* deslizante de 2 seg con 50 % superposición. En todos los casos, se eliminó el valor medio de la serie temporal TLI calculada a partir de un intervalo de tiempo de aproximadamente 20 seg de longitud ubicada justo antes del inicio de la crisis. El perfil de propagación de PAC (línea verde discontinua) se determinó a partir del instante de tiempo en cada canal bipolar (puntos verdes) en el que la serie temporal $|PLV|$ excede el umbral dado por 3 veces su valor medio calculado a partir del intervalo de tiempo pre-ictal. Los canales resaltados en rojo corresponden a la zona de inicio de las crisis. Las etiquetas de los canales bipolares del paciente HEC002 se describen en la Tabla C.4. 72

- 4.11. **Análisis de características operativas del receptor (ROC) implementado para el intervalo de tiempo ictal.** (a) Las gráficas de violín rojo y azul corresponden a las distribuciones de valores de TLI calculados en SOZ y no SOZ, respectivamente. Los recuadros grises centrales representan los percentiles 25 y 75, las líneas grises con puntos se extienden hasta los datos más extremos que no se consideran valores atípicos (1.5 veces el rango intercuartil), los marcadores de estrellas representan valores atípicos. El círculo blanco central y la línea blanca indican la mediana y la media, respectivamente. Los histogramas debajo de las gráficas de violín corresponden a la distribución de muestreo de la diferencia entre las medias de las distribuciones SOZ y no SOZ de los valores TLI. Los histogramas se calcularon mediante muestreo aleatorio sin reemplazo (1×10^4 permutaciones). La línea vertical punteada (roja) en los histogramas indica la diferencia media real entre las distribuciones SOZ y no SOZ de los valores de TLI que se muestran en los gráficos de violín correspondientes. En los casos donde no se especifica el P-value, corresponde a $P < 0.001$. (b) Valores máximos de AUC correspondientes al análisis ROC basado en las métricas de potencia espectral (Potencia) y PAC (PLV, KLMI) (ver Tabla 4.1). Los valores de AUC correspondientes a las métricas de PAC (PLV, KLMI) se calcularon para la combinación de banda de frecuencia (moduladora LF vs. modulada HF) que maximiza el rendimiento de la clasificación de la SOZ basada en PLV cuantificado por el AUC en cada paciente (consulte la Tabla 4.1). 75
- 4.12. **AUC para la métrica de armonicidad (TLI) como función de la AUC para PAC (PLV).** Las métricas se calcularon para la combinación de bandas de frecuencia que maximizan el rendimiento de la clasificación basada en el PLV (ver Tabla 4.1). 76
- 4.13. **Análisis bivariado implementado para el intervalo ictal.** (a) Distancia entre los centroides de las elipses de error. La cruz negra en el origen indica el centro de la elipse de las muestras no SOZ; mientras que los marcadores de color representan los centroides para las elipses de las muestras SOZ. Los marcadores rellenos fueron computados usando todas las crisis de cada paciente. Por otro lado, los marcadores vacíos están asociadas a crisis individuales. (b, c) Las muestras de valores medios (PLV, TLI) normalizados de todas las crisis de cada paciente. Con rojo y azul se indican los grupos SOZ y no SOZ, respectivamente. Los autovectores de la matriz de covarianza se muestran en la elipse correspondiente. La línea negra punteada corresponde a la frontera resultante del análisis discriminante lineal (LDA) y la línea gris es una referencia. 78

- 4.14. **Análisis bivariado implementado para los intervalos pre-ictal, ictal y post-ictal.** (a,b,c) Distancia entre los centroides de las elipses de error. La cruz negra en el origen indica el centro de la elipse de las muestras no SOZ; mientras que los marcadores de color representan los centroides para las elipses de las muestras SOZ. Los marcadores rellenos fueron computados usando todas las crisis de cada paciente. Por otro lado, los marcadores vacíos están asociadas a crisis individuales. (d,e,f) Las muestras de valores medios (PLV, TLI) normalizados de todas las crisis del paciente HEC005. Con rojo y azul se indican los grupos SOZ y no SOZ, respectivamente. Los autovectores de la matriz de covarianza se muestran en la elipse correspondiente. La línea negra punteada corresponde a la frontera resultante del análisis discriminante lineal (LDA) y la línea gris es una referencia. 79
- 4.15. **Análisis intra-paciente implementado para el intervalo ictal.** Distancia entre los centroides de las elipses de error, incluyendo todas las crisis de cada paciente y tomando la combinación de pares de frecuencias como parámetro. La cruz negra en el origen y los marcadores de colores representan los centroides de las elipses para las muestras no SOZ y SOZ, respectivamente. En cada paciente, se indica la combinación de bandas de frecuencia (LF vs. HF) que maximiza el AUC de la clasificación de la SOZ basada en el PLV (ver Tabla 4.1). (a) HEC005 (b) HEC002 (c) HRM011. 80
- 4.16. **Representación esquemática de los mecanismos neuronales y los patrones de CFC asociados.** (a,b) Espectro de Fourier para patrones de PAC armónicos y no armónicos emergentes observados en señales LFP y asociados a los mecanismos de propagación de crisis. (c,d) Ritmo sináptico lento no sinusoidal (curva verde) y patrones de *spikes* (líneas verticales) asociados a los mecanismos de propagación de las crisis denominados cambios despolarizantes restringidos (RDS) y cambios despolarizantes paroxísticos (PDS). En los espectros de potencias, se indican la frecuencia fundamental de la oscilación no sinusoidal f_0 y los filtros pasa banda para la banda de baja frecuencia BPF_{LF} y alta frecuencia BPF_{HF} 83

- 5.1. **Condiciones para la cancelación polo-cero.** (a) Para los parámetros DBS clínicamente relevantes ($f_{DBS} \gtrsim 100$ Hz, $\delta \sim 60\text{-}100$ μs), la cancelación del polo-cero produce la supresión total de frecuencias por encima de la banda β , específicamente, en la banda γ de 30 a 40 Hz (curva roja gruesa). (b) Amplitud de estimulación H_0^{DBS} en función de la frecuencia de estimulación f_{DBS} para diferentes anchos de pulso δ . Este resultado muestra que la amplitud requerida H_0^{DBS} disminuye al aumentar f_{DBS} y δ , lo que sugiere que el mecanismo de cancelación del polo-cero depende solo de la potencia entregada por la estimulación. . 90

- 5.2. **Respuesta del modelo reducido en el caso de patrones de estimulación periódicos.** Los gráficos (a-d) muestran la potencia en la banda β , el valor cuadrático medio de la actividad y los espectros de potencia (PSD) calculados a partir de la corriente sináptica I_1 correspondiente a la población neuronal N_1 , cuando un patrón de estimulación periódico configurado con un ancho de pulso de $\delta = 0.5$ ms se aplicó a la población N_2 . (a) Potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad A_1^{rms} en función de la amplitud de estimulación H_0^{DBS} para una frecuencia de estimulación clínicamente relevante fija $f_{DBS} = 130$ Hz. (b) Potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad A_1^{rms} en función de la frecuencia de estimulación f_{DBS} , manteniendo la amplitud de estimulación fija $H_0^{DBS} = 10$. La frecuencia para la bifurcación de doblamiento de periodo $f_d \sim 30$ Hz y la frecuencia para la supresión total de la actividad $f_s \sim 220$ Hz se indican con líneas verticales continuas para resaltar los puntos de transición entre los tres estados del sistema: (1) Actividad nula ($f_{DBS} > f_s$), (2) Supresión de la potencia β ($f_d < f_{DBS} < f_s$) y (3) Potencia β patológica ($f_{DBS} < f_d$). En los gráficos (a) y (b), la potencia en la banda β se normalizó con respecto a la obtenida para el sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). (c) Espectro de potencia obtenido para la frecuencia de estimulación configurada en $f_{DBS} = 28$ Hz $< f_d$. En este caso, la componente espectral de potencia en la banda β (10-20 Hz, líneas verticales discontinuas), se debe a la duplicación del período inducida por la frecuencia de estimulación. El recuadro del gráfico muestra la señal I_1 que tiene un período fundamental dado por la frecuencia natural del sistema $\frac{\omega}{2\pi} = 13$ Hz. (d) Espectro de potencia obtenido para la frecuencia de estimulación configurada en $f_d < f_{DBS} = 50$ Hz $< f_s$. En este caso, el patrón de estimulación produce la supresión de las oscilaciones en la banda β sin anular la actividad A_1 . Por lo tanto, el período de la señal I_1 ($1/f_{DBS}$) está determinado por el patrón de estimulación (ver el recuadro) y las componentes espectrales de potencia resultantes corresponden a la frecuencia fundamental de la estimulación f_{DBS} y sus armónicos.

- 5.3. **Frecuencia para la supresión total de la actividad (f_s) y la frecuencia para el doblamiento de periodo (f_d) obtenidas del modelo reducido.** (a) Variación de A_1^{rms} debido al incremento de los anchos de pulso δ desde 0.5 ms a 3.5 ms. Las líneas verticales discontinuas indican la frecuencia de supresión total de la actividad f_s determinada de la curva A_1^{rms} . La línea sólida vertical indica la frecuencia del doblamiento de periodo f_d determinada de la curva de la potencia β (Fig. 5.4a). (b) Las frecuencias de transición f_s (cruces azules) y f_d (círculos rojos sólidos) como función del producto $H_0^{DBS} \cdot \delta$. Los valores de frecuencias f_s y f_d fueron determinados del gráfico de A_1^{rms} (Fig. 5.3a) y potencia β (Fig. 5.4a), respectivamente. La curva analítica de los valores de f_s (línea sólida azul) está dada por la Ec. 5.9. 94
- 5.4. **Bifurcación de doblamiento de periodo en el modelo reducido.** (a) Potencia β como función de la frecuencia de estimulación (f_{DBS}) y del ancho de pulso δ . La potencia β está normalizada respecto a la obtenida para el sistema en el estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). La línea sólida vertical indica la frecuencia de estimulación a la cual la bifurcación de doblamiento de periodo ocurre (f_d). (b) Corriente sináptica I_1 cuando $f_{DBS} = 30 \text{ Hz} + \epsilon$ (arriba), $f_{DBS} = 30 \text{ Hz} - \epsilon$ (abajo), donde $\epsilon \sim 0.6 \text{ Hz}$ 94
- 5.5. **Potencia β como función de la frecuencia de estimulación (f_{DBS}) para diferentes formas de pulsos en el patrón de estimulación.** La potencia β se normalizó respecto a la obtenida para el sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). Este resultado sugiere que la potencia de la banda β es invariante al cambio de la forma del pulso, y solo depende del área del pulso que constituye el patrón de estimulación. 95
- 5.6. **Potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad A_1^{rms} como funciones del coeficiente de variación v_f para el modelo reducido.** La potencia β y A_1^{rms} se calcularon a partir de la corriente sináptica I_1 correspondiente a la población neuronal N_1 , para patrones de estimulación no periódicos configurados con $H_0^{DBS} = 10$ y $\delta = 0.5 \text{ ms}$ aplicados a la población N_2 . La potencia β se normalizó con respecto a la obtenida para el sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). Los patrones de estimulación no periódicos se generaron utilizando frecuencias instantáneas aleatorias con un valor medio de $\langle f_{DBS} \rangle \sim 130 \text{ Hz}$. Cada punto en el gráfico corresponde al valor medio y la desviación estándar de 10 realizaciones para cada valor v_f (ver Sección 5.1.2). . . . 96

- 5.7. Respuesta del modelo unidimensional en el caso de patrones de estimulación periódicos.** Los gráficos (a-b) muestran el valor de la potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad calculados a partir de la señal cortical LFP (Ec. 5.1), cuando un patrón de estimulación periódico configurado con un ancho de pulso de $\delta = 0.5$ ms se aplicó al núcleo STN. (a) La potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad en función de la frecuencia de estimulación f_{DBS} , manteniendo la amplitud de estimulación sin cambios en $H_0^{DBS} = 7$. La potencia β se normalizó con respecto a la obtenida para el sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). Además, el $\langle A_C^{rms} \rangle$ corresponde al valor cuadrático medio de la actividad promediada en todas las neuronas corticales. La frecuencia para la bifurcación de doblamiento de período $f_d \sim 25$ Hz y para la supresión total de la actividad $f_s \sim 130$ Hz se indican con líneas verticales continuas para resaltar los puntos de transición entre tres estados del sistema: (1) Actividad nula ($f_{DBS} > f_s$), (2) Supresión de la potencia β ($f_d < f_{DBS} < f_s$) y (3) Potencia β patológica ($f_{DBS} < f_d$). (b) El valor cuadrático medio de la actividad de las neuronas en la corteza motora A_C^{rms} es modulado espacialmente por la función F (Ec. 5.3). En el caso $f_d < f_{DBS} < f_s$, la disminución de la actividad es mayor en las neuronas vecinas a la posición de electrodo de estimulación. 98
- 5.8. Respuesta del modelo unidimensional en el caso de patrones de estimulación periódicos.** Los gráficos (a-b) muestran el valor de la potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad calculados a partir de la señal cortical LFP (Ec. 5.1), cuando se aplicó un patrón de estimulación periódico configurado con una amplitud de $H_0^{DBS} = 7$ al núcleo STN. (a) Potencia β como una función de la frecuencia de estimulación f_{DBS} y del ancho de pulso δ . Potencia β se normalizó con respecto al obtenido para el sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). La línea vertical continua indica la frecuencia de estimulación a la que se produce la bifurcación de doblamiento de período (f_d). (b) Variación de $\langle A_C^{rms} \rangle$ debida al aumento del ancho de pulso δ desde 0.5 ms a 2 ms. Las líneas verticales discontinuas indican la frecuencia de la supresión total de la actividad f_s determinada a partir de la curva $\langle A_C^{rms} \rangle$. La línea vertical continua indica la frecuencia de doblamiento de período f_d determinada a partir de la curva de potencia β (panel (a)). El valor de $\langle A_C^{rms} \rangle$ corresponde al valor cuadrático medio de la actividad promediada en todas las neuronas corticales. 99

- 5.9. **Potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad como funciones del coeficiente de variación v_f para el modelo de núcleos unidimensionales.** La potencia β y $\langle A_C^{rms} \rangle$ se calcularon a partir de la señal cortical LFP (Ec. 5.1), cuando los patrones de estimulación no periódicos configurados con $H_0^{DBS} = 7$ y $\delta = 0.5$ ms se aplicaron al núcleo STN. La potencia β se normalizó con respecto al obtenido para el sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). El valor de $\langle A_C^{rms} \rangle$ corresponde al valor cuadrático medio de la actividad promediada en todas las neuronas corticales. Los patrones de estimulación no periódicos se generaron utilizando frecuencias instantáneas aleatorias con un valor medio de $\langle f_{DBS} \rangle = 130$ Hz. Cada punto en el gráfico corresponde al valor medio y la desviación estándar de 10 realizaciones para cada valor v_f (ver Sección 5.1.2). 100
- 5.10. ***Spike rasters* junto con los histogramas de *spikes* para las neuronas STN correspondientes al modelo de núcleos unidimensionales.** (a) Estado oscilatorio patológico sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). (b) Estado oscilatorio patológico bajo un patrón de estimulación periódico con $f_{DBS} = 130$ Hz. (c) Estado oscilatorio patológico bajo un patrón de estimulación no periódico con $\langle f_{DBS} \rangle = 130$ Hz y $v_f = 90\%$. (d) Estado oscilatorio patológico bajo un patrón de estimulación no periódico con $\langle f_{DBS} \rangle = 130$ Hz y $v_f = 70\%$. En los gráficos (b), (c) y (d), los patrones de estimulación se aplicaron en el núcleo STN y se configuraron con $H_0^{DBS} = 7$ y $\delta = 0.5$ ms. 101
- 5.11. **Respuesta del modelo de tres lazos en el caso de patrones de estimulación periódicos.** (a) La intensidad de acoplamiento fase-amplitud (PLV) como función de la amplitud de estimulación H_0^{DBS} para cinco puntos en el plano (G_{12}, G_{13}) de la configuración A (ver Tabla 2.4) del modelo de tres lazo (ver Fig. 2.4). Tales puntos se indican en el panel (b). Abreviaciones: FP, Punto fijo. LF: Oscilación de baja frecuencia. HF: Oscilación de alta frecuencia. SH: Patrón generado por Hopf secundaria. PEI: Patrón generado por mecanismo excitación/inhibición periódica (ver Fig. 3.8). (b,c,d) Valor absoluto del PLV como función de las eficacias sinápticas (G_{12}, G_{13}) para las amplitudes de estimulación $H_0^{DBS} = 0, 2, 6$, respectivamente. Los mapas de colores se suavizaron para mejorar la visualización. 102

5.12. Potencia de la banda de frecuencia moduladora como función de la amplitud de estimulación. (a) La intensidad de acoplamiento fase-amplitud (PLV) y potencia espectral de la banda moduladora como función de la amplitud de estimulación H_0^{DBS} para un patrón generado por la bifurcación Hopf secundaria. Este patrón corresponde a un punto en el mapa (G_{12}, G_{13}) de la configuración A (ver Tabla 2.4) del modelo de tres lazo (ver Fig. 2.4), el cual se indica con SH en el panel (b). La disminución de la magnitud de PLV está debida a dos mecanismos identificados: 1) interrupción de la fase y 2) supresión de la potencia de la banda moduladora. (b,c,d) Potencia espectral de la banda moduladora como función de las eficacias sinápticas (G_{12}, G_{13}) para las amplitudes de estimulación $H_0^{DBS} = 0, 2, 6$, respectivamente. Los mapas de colores se suavizaron para mejorar la visualización.	103
6.1. Esquemas posibles para la terapia de estimulación cerebral profunda (DBS). (a) En <i>open-loop</i> DBS, un neurólogo ajusta manualmente los parámetros de estimulación en una sesión clínica cada 3–12 meses después de la cirugía de implante. (b) En <i>closed-loop</i> DBS, la selección de los parámetros de estimulación es automática y basada en la medición en tiempo real de la condición del paciente. Un sensor, invasivo o no, registra la señal de interés (e.g., LFP, EEG). Tras un pre-procesamiento opcional (e.g., amplificación, filtrado), la señal es digitalizada y enviada a la unidad de control. La unidad de control consiste principalmente de un algoritmo propuesto; el cual puede ser de la teoría de control clásico ó moderno, del campo de aprendizaje automatizado (<i>Machine Learning</i>), una combinación entre ambas teorías, entre otros. Esta unidad tiene como objetivo predecir los parámetros de estimulación en base a la información contenida en la señal medida (i.e., biomarcadores). La unidad de estimulación (estimulador) se configura con los parámetros estimados para generar el tren de pulsos que se aplicará en el red de ganglios basales vía electrodos. Esta imagen es una edición de las Figs. 1 y 3 de Parastarfeizabadi et. al. (2017).	112

6.2. Elementos básicos del aprendizaje por refuerzo (RL). (a) Un agente selecciona una acción para ejecutar sobre el entorno mediante una política. Esta acción modifica el estado del ambiente, el cual puede ser observado por el agente para repetir este ciclo. Cada transición del ambiente genera una señal de recompensa que el agente utiliza en su algoritmo de aprendizaje para actualizar la política. (b) En el ejemplo de Súper Mario, el controlador (agente) ejecuta movimientos (acciones) para recolectar monedas (recompensa) en una simulación del Súper Mario World (ambiente). El controlador obtiene información de la simulación mediante capturas de pantalla del juego (observación).	115
6.3. Elementos de un proceso de decisión de Markov (MDP). Un MDP consiste en dos conjuntos \mathcal{S} (espacio de estados) y \mathcal{A} (espacio de acciones). Dado un estado $s \in \mathcal{S}$, la política π permite la elección de una acción $a = \pi(s) \in \mathcal{A}$ mediante la distribución $P_\pi(a s)$. Fijada la dupla (s, a) , la probabilidad de transición al estado s' se denota $P(s' s, a)$. A cada tupla (s, a, s') le corresponde un valor real r llamado recompensa inmediata.	117
6.4. Interpretación gráfica de la ecuación de optimalidad de Bellman. La ecuación de optimalidad de Bellman (Ec. 6.9) es una relación autoconsistente de $Q^*(s, a)$. Para cada par (s, a) fijo, cada futuro estado s' tiene asociado: 1) una recompensa inmediata $r(s, a, s')$ (información del momento) 2) el valor máximo que puede tomar $Q^*(s', a')$ como función de a' (información sobre el futuro). La regla optimalidad asegura que el valor de $Q^*(s, a)$ es el promedio de la suma entre 1) y 2) a lo largo de los estados s'	120
6.5. Arquitectura de una Deep Q-Network (DQN). La red neuronal artificial DQN consiste en una capa de entrada, algunas capas ocultas y una capa de salida. La cantidad de unidades en la capa de entrada debe coincidir con la dimensión del espacio de estados (\mathbb{R}^{N_s}). La cantidad y tamaño de las capas ocultas depende del problema a estudiar y definirán la capacidad de aprendizaje de la red. Finalmente, la capa de salida consiste en tantas unidades como acciones en \mathcal{A} . La red con parámetros θ es una representación del mapeo $s \mapsto Q(s, a; \theta)$. El objetivo del entrenamiento es lograr que $\theta \rightarrow \theta^*$; i.e., $Q \rightarrow Q^*$	127

- 6.6. **Esquema *closed-loop* DBS con Deep Q-Learning.** En este problema de aprendizaje por refuerzo, los elementos son: a) agente: red neuronal artificial (ANN, *Artificial Neural Network*). b) acción: parámetros de la estimulación. c) ambiente: red BG-tálamocortical (BGTC). d) estado: señal electrofisiológica (LFP). Los detalles sobre la función de recompensa (r), repetición de experiencias (Memoria, Minibatch), regla de aprendizaje (GD: gradiente descendiente) y política de comportamiento (ϵ -greedy) se indican en el texto. 128
- 6.7. **Recompensa inmediata como función de la amplitud de estimulación.** Para un estado s fijo generado por la bifurcación Hopf secundaria (ver Fig. 5.11b) en la red BGTC, se aplica una estimulación con amplitud H_0^{DBS} (acción a) y se evalúa la recompensa en base a los biomarcadores del estado final s' (ver Ec. 6.25). Los tonos de colores están asociados a valores del hiperparámetro α_{PLV} (ver escala de colores); mientras que la intensidad de cada tono corresponde a la variación del hiperparámetro α_{Pot} (ver recuadro superior derecho). 132
- 6.8. **Recompensa inmediata como función de la amplitud de estimulación para distintos estados iniciales s .** La forma de las curva r como función de la amplitud H_0^{DBS} (acción a) se modifica al cambiar el estado inicial s pues los biomarcadores son intermitentes. Para los estados de punto fijo (FP) y oscilación de 50 Hz (HF), la potencia en la banda β y el PLV tienden a cero. Por lo tanto, la recompensa sigue la forma $\exp[\alpha_N a]$. En los estados donde se observa PAC ya sea por el mecanismo de excitación/inhibición periódica (PEI) ó Hopf secundaria (SH), ambos biomarcadores no son nulos. Finalmente, para los estados oscilatorios de baja frecuencia (LF), solo el PLV es nulo. 133
- 6.9. **Entrenamiento de la red DQN compuesta por tres capas.** (a) La recompensa acumulada obtenida en cada episodio. Cada episodio consiste de 50 pasos. En cada paso, se aplica una acción a_t y se observa una recompensa r_t (ver Algoritmo 1). La recompensa acumulada es la suma de r_t a lo largo de los 50 pasos. Note que como la función r es menor que 1, la cota máxima de la recompensa acumulada será de 50. (b) Evolución de la función de costo (ver Ec. 6.21) en los pasos de entrenamiento. Abreviaciones: FP, Punto fijo. LF: Oscilación de baja frecuencia. HF: Oscilación de alta frecuencia. SH: Patrón generado por Hopf secundaria. PEI: Patrón generado por mecanismo excitación/inhibición periódica (ver Fig. 3.8 y 5.11b) 134

- 6.10. **Evolución de los biomarcadores tras la aplicación del *closed-loop* DBS en el modelo BGTC de tres lazos.** Para 3000 puntos (G_{12}, G_{13}) elegidos al azar, se construyeron los estados iniciales asociados s (señales). Para cada señal, la red DQN entrenada determinó una acción a óptima. La red BGTC tras la estimulación cambia de estado a s' . Los gráficos muestran los biomarcadores asociados al estado inicial s y final s' . (a) Potencia β (b) Métrica de PAC (PLV). Del total de casos, el 82 % mostraron una disminución simultánea de los biomarcadores. Más precisamente, 93 % del total redujeron la potencia en la banda β y 85 % mostraron una disminución del PLV. 134
- 6.11. **Distribución de amplitudes de estimulación durante la aplicación de *closed-loop* DBS en el modelo BGTC de tres lazos.** Para 3000 puntos (G_{12}, G_{13}) elegidos al azar, se construyeron los estados iniciales asociados s (señales). Para cada señal, la red DQN entrenada determinó una acción a óptima (amplitud de estimulación). El histograma muestra la distribución de las acciones elegida. En el 20 %, 65 % y 15 % de los casos, la amplitud de estimulación considerada óptima es 0, 5 y mayor a 5, respectivamente. 135
- 6.12. **Amplitud de estimulación óptima como función de los parámetros (G_{12}, G_{13}) y los biomarcadores.** Para 3000 puntos (G_{12}, G_{13}) elegidos al azar (cada punto de color en el mapa de la derecha), se construyeron los estados iniciales asociados s (señales). En el plano (Potencia β , PLV) cada punto representa los valores de los biomarcadores asociados a cada estado inicial s . Para cada señal s , la red DQN entrenada determina una acción a óptima (amplitud de estimulación). El color de cada punto indica la amplitud de estimulación óptima (ver barra de colores). Las flechas asocian regiones de ambos mapas con un mecanismo de emergencia de los biomarcadores. 136
- 6.13. **Pesos de conexiones entre la capa de entrada y la capa oculta.** Para el inicio (Izquierda) y final (Derecha) del entrenamiento, se gráfica $W_{j \rightarrow i}$ para la neurona $i = 50$ de la capa oculta como función de la neurona j de la capa de entrada (paneles superiores). Para cada neurona i , se calculó el espectro de Fourier (PSD) de $W_{j \rightarrow i}$ considerando a j como variable temporal (curvas azules en los paneles inferior). El promedio a lo largo de las neuronas de la capa oculta i se muestra con curva roja. Al inicio del entrenamiento, los pesos son muestreados aleatoriamente de una distribución gaussiana con media nula; por lo tanto, el PSD de la función $W_{j \rightarrow i}$ es plano. Al final del entrenamiento, el PSD de los pesos presenta picos cerca de 4 Hz, 50 Hz, 130 Hz y en múltiplos de ellos. . . 138

6.14. Término <i>bias</i> de las neuronas en la capa oculta y de salida. . .	139
6.15. Visualización de la representación aprendida por DQN usando t-SNE. Para 3000 puntos (G_{12}, G_{13}) elegidos al azar (cada punto de color en el mapa izquierdo), se construyeron los estados iniciales asociados s (señales). Para cada señal s , la red DQN entrenada determinó una acción a óptima (amplitud de estimulación) calculando las activaciones de las neuronas de la capa oculta y de salida. En el gráfico del medio y de la derecha se muestra la proyección t-SNE de las activaciones de las capas oculta y de salida, respectivamente. El color de cada punto indica la amplitud de estimulación óptima (ver barra de colores). En el gráfico correspondiente a la capa oculta, se indica los estados dinámicos asociados a cada punto (ver texto).	140
6.16. Evaluación del esquema <i>closed-loop</i> DBS en el modelo BGTC de tres lazos en la configuración B (ver Tabla 2.4). Para 3000 puntos (G_{12}, G_{13}) elegidos al azar, se construyeron los estados iniciales asociados s (señales). Para cada señal, la red DQN entrenada determinó una acción a óptima (amplitud de estimulación). La red BGTC tras la estimulación cambia de estado a s' . (a) Distribución de amplitudes de estimulación. El histograma muestra la distribución de las acciones elegidas. En el 28 %, 6 % y 66 % de los casos, la amplitud de estimulación considerada óptima es 0, menor a 5 (no nula) y mayor a 5, respectivamente. (b) Evolución de los biomarcadores. Los gráficos muestran los biomarcadores asociados al estado inicial s y final s' . (Izquierda) Potencia β (Derecha) Métrica de PAC (PLV). (c) Visualización de la representación aprendida por DQN usando t-SNE. Para cada señal s , la red DQN entrenada calcula las activaciones de las neuronas de la capa oculta y de salida. En el gráfico del medio y de la derecha se muestra la proyección t-SNE de las activaciones de las capas oculta y de salida, respectivamente. El color de cada punto indica la amplitud de estimulación óptima (ver barra de colores). En el gráfico correspondiente a la capa oculta, se indica los estados dinámicos asociados a cada punto (ver texto).	142
7.1. Soluciones a la ecuación de Van der Pol (Ec. 3.23) con ruido intrínseco. Para diferentes niveles de ruido y del parámetro μ se generaron las soluciones (x_1, x_2) del sistema diferencial estocástico. Se fijó la frecuencia $f = 10$ Hz.	158

- 7.2. **Estimación de los parámetros μ y f para el oscilador de Van der Pol.** Para diferentes valores de parámetro μ (eje abscisa del cuadro (a)), nivel de ruido σ (barra de color del cuadro (a)) y frecuencia $f = 10$ Hz, se generó una medición \mathbf{x} como solución del sistema diferencial estocástico. A cada medición se le aplicó el algoritmo DBI y se pudo estimar un valor de los parámetros μ y f . (a) Valor estimado de μ vs. valor real de μ para diferentes niveles de ruido σ . (b) Histograma de las estimaciones de f cuyo valor real es 10 Hz. 159
- 7.3. **Estimación de la matriz $D^{\frac{1}{2}}$ para el oscilador de Van der Pol.** Para diferentes valores de parámetro μ , nivel de ruido σ y frecuencia $f = 10$ Hz, se generó una medición \mathbf{x} como solución del sistema diferencial estocástico. A cada medición se le aplicó el algoritmo DBI y se pudo estimar la matriz $D^{\frac{1}{2}}$. (a,b) Comparación de las estimaciones de los elementos diagonales de $D^{\frac{1}{2}}$ y los valores reales impuestos. (c) Histograma de las estimaciones de los elementos no diagonales de $D^{\frac{1}{2}}$ 159
- 7.4. **Estimaciones DBI como función del nivel de ruido.** Para diferentes valores de parámetro μ , nivel de ruido σ y frecuencia $f = 10$ Hz, se generó una medición \mathbf{x} como solución del sistema diferencial estocástico. A cada medición se le aplicó el algoritmo DBI y se pudo estimar los parámetros c_{11}, c_{12}, c_{13} (ver Ec. 7.10) asociados a las bases $x_1, x_2, x_1^2 x_2$ en la primera componente de K , respectivamente. Los gráficos de puntos muestran la dependencia de la estimación respecto al nivel de ruido σ . Los histogramas se construyeron considerando todas las simulaciones. . . 160
- 7.5. **Espectro de potencia de registros electrofisiológicos en ratones.** (Izquierda) Para el ratón lesionado con 6-OHDA (Derecha) Para el ratón control. (De arriba hacia abajo) 1-Registros obtenidos con el electrodo de 32 canales. 2,3,4-Registros obtenidos con el electrodo de 64 canales a 0.5 mm, 1 mm, 1.2 mm de profundidad, respectivamente. 162
- 7.6. **Inferencia bayesiana dinámica sobre registros electrofisiológicos en ratones.** (a) Modelo dinámico propuesto. Dos núcleos interconectados que siguen la dinámica lineal $\dot{\mathbf{x}} = G\mathbf{x} + H$. (b) Estimación de los términos cruzados de la matriz G . (c) Estimación de los términos diagonales de la matriz G . (d) Estimación de las entradas externas H . En todos los gráficos, los puntos azules están asociados a casos control y los puntos rojos a casos lesión. 164

7.7. Comparación entre la señal electrofisiológica y la estimación. (Izquierda) Para el ratón lesionado con 6-OHDA (Derecha) Para el ratón control. Se compara tanto la estructura en el espacio de fase (y_1, y_2) como cada componente y_i en función del tiempo. Los puntos negros corresponden a la señal electrofisiológica registrada; mientras que las curvas rojas y azules están asociadas a las soluciones de la Ec. 7.1 para los casos lesión y control, respectivamente.	164
7.8. Aplicación de la Inferencia Dinámica Bayesiana en un algoritmo de Aprendizaje por Refuerzo. Para cada señal del conjunto de mediciones, se obtiene un conjunto de parámetros para el modelo dinámico y de observación propuesto. Esto se logra aplicando el algoritmo DBI sobre la señal. Además, la señal brinda información al agente del algoritmo de aprendizaje para determinar la acción a tomar. La acción elegida actúa sobre la dinámica del modelo propuesto en el estado definido por los parámetros estimados. Como resultado de estos pasos, se obtiene un estado final.	166
7.9. Evaluación del esquema <i>closed-loop</i> DBS en el modelo BGTC de dos núcleos (Fig. 2.3). Para 3000 puntos (G_{12}, G_{21}) elegidos al azar del espacio de parámetros (ver Fig. 3.3), se construyeron los estados iniciales asociados s (señales). Para cada señal, la red DQN entrenada determina una acción a óptima (amplitud de estimulación). La red BGTC tras la estimulación cambia de estado a s' . (a) Evolución del biomarcador de potencia en la banda β . El gráfico muestra el valor del biomarcador en los estados inicial s y final s' . (b) Distribución de los valores de potencia en la banda β en los estados inicial s y final s' . (c) Distribución de amplitudes de estimulación elegidas por la DQN. (d) Espectro de Fourier (PSD) de los pesos de conexiones entre la capa de entrada y la capa oculta post-entrenamiento. Para cada neurona i de la capa oculta, se calculó el PSD de $W_{j \rightarrow i}$ considerando a j como variable temporal (curvas azules). El promedio a lo largo de las neuronas de la capa oculta i se muestra con curva roja.	167
A.1. Redes neuronales biológicamente plausibles para la emergencia de acoplamiento inter-frecuencia. a) Mecanismo sensorial. b) Acoplamiento unidireccional. c) Acoplamiento bidireccional. d) Osciladores entrelazados.	177

A.2. Resultados correspondientes a la arquitectura de la Fig. A.1a.	
Los estados del sistema como función de la entrada externa. R_1 es la región donde ambos nodos están activos. (a) Las entradas externas son suficientes para activar ambos nodos; entonces, dos frecuencias coexisten ($\omega_1 = 50$ Hz, $\omega_2 = 4$ Hz). (b) Cuando algún nodo está inactivo; entonces, hay una sola componente oscilatoria $\omega_2 = 4$ Hz. (c) PAC intermitente es generado por la intersección parcial entre la elipse (H_1, H_2) con R_1 . La configuración de la red está presenta en la Tabla 2.2.	178
A.3. Resultados correspondientes a la arquitectura de la Fig. A.1b.	
(Izquierda) PLV como función de (G_{12}, G_{34}) . Hay dos bifurcaciones de Hopf independientes, $G_{12} \approx 1.8$ y $G_{34} \approx 1.1$. (Derecha arriba) Entrada total en nodo 3. Como en la arquitectura 'Mecanismo sensorial', el PAC intermitente en la subred N_3 - N_4 emerge como consecuencia de la entrada proporcional a la señal oscilatoria m_{13} generada por N_1 - N_2 . (Derecha abajo) La entrada $H_3 = G_{13}m_{13}$ está marcada con línea sólida vertical en el plano (H_4, H_3) . La región sombreada corresponde a casos donde el subsistema N_3 - N_4 está activo. En este caso, la configuración es $G_{12} = 2.5$ y $G_{34} = 1.5$	179
A.4. Resultados correspondientes a la arquitectura de la Fig. A.1c.	
(Izquierda) PLV en nodos 2 y 3 como función de G_{42} para dos valores de G_{13} . (Derecha) Hay tres puntos característicos. 1) Cuando $G_{42} \rightarrow 0$, hay solo transmisión de información desde oscilador lento (N_1 - N_2) al oscilador rápido (N_3 - N_4). La actividad del nodo 2 es una oscilación de 4 Hz; mientras que en el nodo 3, emerge PAC intermitente (ver los cuadros de arriba de los nodos 2 y 3). 2) Debido a la competencia entre las ganancias, la fase de la oscilación lenta determina si el nodo 3 está activo o no. Cuando el nodo 3 genera oscilación 50 Hz, se observa PAC intermitente en el nodo 2 (ver cuadros del medio de los nodos 2 y 3). 3) Para valores suficientemente grandes de G_{42} , el oscilador rápido logra sincronizar la dinámica (ver cuadros de abajo de los nodos 2 y 3).	181
A.5. Resultados correspondientes a la arquitectura de la Fig. A.1d.	
PLV como función de (G_{12}, G_{13}) . La línea punteada blanca indica las bifurcaciones de Hopf.	182
A.6. Dinámica temporal de la red BGTC. Evolución temporal de las entradas I_j para cada nodo y diferentes estados dinámicos correspondientes a la red BG-tálamocortical mostrada en la Fig. 2.4.	183

- A.7. **Efecto de G_{11} .** Valor absoluto del PLV como función de las eficacias sinápticas (G_{11}, G_{13}) en la configuración A de la red BG-tálamocortical. (Izquierda) Para $G_{12} = 0.5$, PLV es independiente de G_{11} . (Derecha) Para $G_{12} = 1.5$, PLV depende de G_{11} , sin embargo, la estructura de bifurcación no cambia. Compare con el panel izquierdo de la Fig. 3.11. 183
- A.8. **Efecto de G_{11} .** Valor absoluto del PLV como función de las eficacias sinápticas (G_{11}, G_{13}) en la configuración B de la red BG-tálamocortical. (Izquierda) Para $G_{12} = 0.5$, PLV es independiente de G_{11} . (Derecha) Para $G_{12} = 1.5$, PLV depende de G_{11} , sin embargo, la estructura de bifurcación no cambia. Compare con el panel derecho de la Fig. 3.11. 184
- B.1. **Interacciones para la emergencia de acoplamiento inter-frecuencia para una red de dos núcleos.** a) Fase-Amplitud. b) Fase-Frecuencia. La red $N_1 - N_2$ tiene una dinámica oscilatoria intrínseca. Una señal externa (origen sin especificar) puede modular la actividad de la red estimulando los nodos (caso a) ó modificando los parámetros de las conexiones sinápticas (caso b). Las flechas verdes del caso (b) resaltan que este tipo de modulación es distinta a la excitación/inhibición de los nodos. 191
- C.1. **Análisis de características operativas del receptor (ROC) para el paciente HEC005.** (a) Valores medios de la métrica PLV para la cuantificación del acoplamiento fase-amplitud (PAC) durante los intervalos de tiempo ictales para las bandas de frecuencia β vs. γ (moduladora LF vs. modulada HF). Los marcadores rojos rellenos y azules vacíos representan los valores medios de PLV para los registros pertenecientes a la zona de inicio de crisis (SOZ) y no SOZ, respectivamente. Note que los 7 puntos por cada canal bipolar corresponden al número de crisis procesadas para este paciente (ver Tabla C.1). Las etiquetas de los canales bipolares del paciente HEC005 se describen en la Tabla C.3. (b) Curva ROC para la combinación de bandas de frecuencia β vs. γ , obtenida al aplicar un umbral móvil sobre los valores medios de PLV (panel a). (c) Área debajo de la curva ROC (AUC) como función de la combinación de las bandas de frecuencia para las métricas PLV y TLI. Note que β vs. γ (flecha negra) es la combinación de bandas de frecuencia que maximiza el AUC para PLV en este paciente. ($AUC_{PLV} = 0.48$, ver Tabla 4.1). . . 199

- C.2. Análisis de características operativas del receptor (ROC) para el paciente HEC002.** (a) Valores medios de la métrica PLV para la cuantificación del acoplamiento fase-amplitud (PAC) durante los intervalos de tiempo ictales para las bandas de frecuencia θ vs. γ (moduladora LF vs. modulada HF). Los marcadores rojos rellenos y azules vacíos representan los valores medios de PLV para los registros pertenecientes a la zona de inicio de crisis (SOZ) y no SOZ, respectivamente. Note que los 7 puntos por cada canal bipolar corresponden al número de crisis procesadas para este paciente (ver Tabla C.1). Las etiquetas de los canales bipolares del paciente HEC002 se describen en la Tabla C.4. (b) Curva ROC para la combinación de bandas de frecuencia θ vs. γ , obtenida al aplicar un umbral móvil sobre los valores medios de PLV (panel a). (c) Área debajo de la curva ROC (AUC) como función de la combinación de las bandas de frecuencia para las métricas PLV y TLI. Note que θ vs. γ (flecha negra) es la combinación de bandas de frecuencia que maximiza el AUC para PLV en este paciente. ($AUC_{PLV}=0.37$, ver Tabla 4.1). . . . 201
- C.3. Análisis de características operativas del receptor (ROC) para el paciente HRM011.** (a) Valores medios de la métrica PLV para la cuantificación del acoplamiento fase-amplitud (PAC) durante los intervalos de tiempo ictales para las bandas de frecuencia High δ vs. HFO (moduladora LF vs. modulada HF). Los marcadores rojos rellenos y azules vacíos representan los valores medios de PLV para los registros pertenecientes a la zona de inicio de crisis (SOZ) y no SOZ, respectivamente. Note que los 9 puntos por cada canal bipolar corresponden al número de crisis procesadas para este paciente (ver Tabla C.1). Las etiquetas de los canales bipolares del paciente HRM011 se describen en la Tabla C.5. (b) Curva ROC para la combinación de bandas de frecuencia High δ vs. HFO, obtenida al aplicar un umbral móvil sobre los valores medios de PLV (panel a). (c) Área debajo de la curva ROC (AUC) como función de la combinación de las bandas de frecuencia para las métricas PLV y TLI. Note que High δ vs. HFO (flecha negra) es la combinación de bandas de frecuencia que maximiza el AUC para PLV en este paciente. ($AUC_{PLV}=0.30$, ver Tabla 4.1). 202

C.4. Análisis bivariado implementado para el intervalo ictal. (a) Distancia entre los centroides de las elipses de error. La cruz negra en el origen indica el centro de la elipse de las muestras no SOZ; mientras que los marcadores de color representan los centroides para las elipses de las muestras SOZ. Los marcadores rellenos fueron computados usando todas las crisis de cada paciente. Por otro lado, los marcadores vacíos están asociadas a crisis individuales. (b, c) Las muestras de valores medios (KLMI, TLI) normalizados de todas las crisis de cada paciente. Con rojo y azul se indican los grupos SOZ y no SOZ, respectivamente. Los autovectores de la matriz de covarianza se muestran en la elipse correspondiente. La línea negra punteada corresponde a la frontera resultante del análisis discriminante lineal (LDA) y la línea gris es una referencia. Estos gráficos fueron calculados utilizando la combinación de bandas de frecuencias (moduladora LF vs. modulada HF) que maximiza el rendimiento(AUC) de la clasificación de la SOZ en cada paciente (ver Tabla 4.1).	204
F.1. Esquema de los tipos de electrodos. (a) Electrodo de 32 canales distribuidos a lo largo de 2 <i>shanks</i> . (b) Electrodo de 64 canales distribuidos en las puntas de 8 <i>shanks</i> . Estas imágenes son ediciones de la información ofrecida por la página de NeuroNexus	211

Índice de tablas

2.1. Valores de los parámetros de acoplamiento para la arquitectura de núcleos unidimensionales.	14
2.2. Valores de los umbrales de la función de transferencia semilineal para la arquitectura de núcleos unidimensionales.	15
2.3. Parámetros para la arquitectura reducida de dos núcleos correspondientes al estado de actividad oscilatoria estable en la banda β	16
2.4. Valores de los parámetros de acoplamiento para la arquitectura de tres lazos.	18
4.1. Bandas de frecuencias que maximizan el AUC obtenido del análisis ROC para la clasificación de la SOZ considerando intervalos ictales.	75
5.1. Volumen de las diferentes poblaciones neuronales.	88
6.1. Hiperparámetros para el entrenamiento en DQL (Algoritmo 1).	130
A.1. Valores de los parámetros de acoplamiento, constantes de tiempo y retardos temporales para las redes a) - d) de la Fig. A.1.	176
C.1. Características clínicas de los pacientes.	194
C.3. Etiquetas para las ubicaciones anatómicas de los registros bipolares del paciente HEC005.	195
C.4. Etiquetas para las ubicaciones anatómicas de los registros bipolares del paciente HEC002.	196
C.5. Etiquetas para las ubicaciones anatómicas de los registros bipolares del paciente HRM011.	196
C.6. Rangos para las bandas de frecuencias consideradas.	198

Resumen

Actualmente, diversas técnicas de neuromodulación basadas en dispositivos implantables (e.g., *open-loop* DBS: estimulación cerebral profunda a lazo abierto) conforman un conjunto de terapias bien establecidas para el tratamiento de estados avanzados de trastornos motores (e.g., enfermedad de Parkinson y epilepsia). Las limitaciones inherentes a estos tratamientos han motivado el desarrollo de nuevos paradigmas de neuromodulación adaptativa. Este trabajo tiene como objetivo el estudio de diversos aspectos asociados al desarrollo de un esquema de neuromodulación adaptativa (*closed-loop* DBS) con el fin de optimizar la eficiencia de los dispositivos implantables destinados al tratamiento de trastornos motores.

Se implementaron diversos modelos computacionales que capturan la dinámica de la red de ganglios basales-tálamo-cortical involucrada en la enfermedad de Parkinson. Mediante técnicas analíticas y de procesamiento de señales, se caracterizaron los mecanismos asociados a la aparición de diferentes biomarcadores electrofisiológicos (i.e., potencia en bandas de frecuencias específicas, acoplamientos inter-frecuencia, forma de onda) observables en pacientes y/o modelos animales parkinsonianos. Se encontró que estos biomarcadores emergen de bifurcaciones en la dinámica de circuitos neuronales biológicamente plausibles y pueden coexistir de diferentes maneras: 1) correlacionados debido a que uno es epifenómeno de otro ó 2) independientemente debido a diferentes mecanismos subyacentes. Este tipo de estudio permitió diseñar nuevos algoritmos especializados para identificar diferentes dinámicas oscilatorias que se han observado experimentalmente y que son indistinguibles para los algoritmos tradicionales utilizados en la cuantificación de acoplamientos inter-frecuencia.

Por otro lado, se estudió la dinámica de la actividad ictal en pacientes con epilepsia focal fármaco-resistente. Aplicando los algoritmos desarrollados, se mostró que diferentes patrones de acoplamiento inter-frecuencia coexisten en la actividad ictal registrada en la zona de inicio de crisis. El estudio presentado constituye una herramienta capaz de asistir el análisis de los registros iEEG realizado por los epileptólogos y proveer información útil en diferentes aspectos: 1) definición de los electrodos involucrados en la zona de inicio de la actividad ictal e identificación del núcleo ictal e 2) interpretación apropiada de los mecanismos ictales asociados a la propagación de la actividad ictal.

Basados en modelos computacionales, se identificaron posibles mecanismos de ac-

ción de la estimulación cerebral profunda sobre la disfunción de los ganglios basales. El principal mecanismo consiste en un efecto de *resetting* de la actividad provocado por la estimulación eléctrica y es consistente con observaciones en modelos de fisiopatología previamente reportados de la enfermedad de Parkinson (e.g., ineficacia de los patrones de estimulación irregulares). Este enfoque permitió mostrar que el rango clínicamente relevante para la frecuencia y la intensidad del patrón de estimulación eléctrica, es una propiedad emergente de la anatomía de la red de ganglios basales y puede entenderse sin tener en cuenta los detalles biofísicos de las estructuras relevantes.

Finalmente, se propone un esquema *closed-loop* DBS basado en la teoría del aprendizaje por refuerzo para el diseño de un lazo de retroalimentación. Esta propuesta permite extender los controladores/enfoques de *closed-loop* DBS presentados hasta el momento. Se evaluó el esquema en ambientes simulados de la red de ganglios basales y los resultados permitieron demostrar la factibilidad y analizar el desempeño del paradigma de neuromodulación adaptativa basado en un algoritmo independiente del modelo y capaz de ser extensible a acciones continuas (i.e., cantidad/rango de parámetros a controlar) y multi-objetivos (i.e., un conjunto de biomarcadores).

Palabras clave: ENFERMEDAD DE PARKINSON, EPILEPSIA, ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA, BIOMARCADORES ELECTROFISOLÓGICOS, BIFURCACIONES, APRENDIZAJE POR REFUERZO

Abstract

Currently, several neuromodulation techniques based on implantable devices (e.g., open-loop DBS) are considered as a set of well-established therapies for the treatment of advanced stages of motor disorders (e.g., Parkinson's disease and epilepsy). The inherent limitations of these treatments have motivated the development of new adaptive neuromodulation paradigms. This work aims to study several aspects of the development of an adaptive neuromodulation scheme (closed-loop DBS) in order to optimize the efficiency of implantable devices intended to treat of motor disorders.

Different computational models of the neural dynamics of the basal ganglia thalamo-cortical network were implemented. Using analytical and signal processing techniques, the mechanisms underlying the emergence of different electrophysiological biomarkers (i.e., power in frequency bands, cross-frequency couplings, waveform) for Parkinson's disease were characterized. These biomarkers emerge from bifurcations in the dynamics of biologically plausible neural circuits and can coexist in different ways: 1) both are correlated because one is epiphenomenal of the other, 2) they are independent due to different underlying mechanisms. This analysis allowed the design of new algorithms to identify different oscillatory dynamics that have been experimentally observed and that are indistinguishable for the traditional signal processing algorithms used to quantify the cross-frequency couplings.

On the other hand, the dynamics of ictal activity in patients with drug-resistant focal epilepsy was studied. Applying the developed algorithms, it was shown that different cross-frequency coupling patterns coexist in the ictal activity recorded in the seizure onset zone. The presented analysis is a useful complement to the clinical vision in different aspects: 1) determination of fully recruited cortical territories and 2) correct interpretation of the associated ictal mechanisms.

Based on computational models, possible mechanisms of action of Deep Brain Stimulation on basal ganglia dysfunction were identified. The main mechanism is the resetting of the activity caused by electrical stimulation and is consistent with observations in previously reported pathophysiology models of Parkinson's disease (e.g., ineffectiveness of irregular stimulation patterns).

This approach allowed to show that the clinically relevant range for the frequency and intensity of the electrical stimulation pattern is an emergent property of the

anatomy of the basal ganglia network and can be understood without taking into account the biophysical details of the relevant structures.

Finally, a closed-loop DBS scheme based on reinforcement learning theory is proposed for the design of a feedback loop. This proposal allows to extend the closed-loop DBS drivers/approaches presented so far. The scheme was evaluated in simulated environments of the basal ganglia network and the results allowed to demonstrate the factibility and to analyze the performance of the adaptive neuromodulation paradigm based on a model-free algorithm extensible to continuous actions (i.e., number and range of control parameters) and multi-objectives (i.e., a set of biomarkers).

Keywords: PARKINSON’S DISEASE, EPILEPSY, DEEP BRAIN STRIMULATION, ELECTROPHYSIOLOGICAL BIOMARKERS, BIFURCATIONS, REINFORCEMENT LEARNING

Capítulo 1

Introducción

“El objetivo de una buena introducción definitiva es que el lector se contente con ella, lo entienda todo y no lea el resto.”

— Umberto Eco

La aplicación de impulsos eléctricos en forma crónica sobre grupos neuronales específicos mediante la utilización de dispositivos implantables, es actualmente una terapia bien establecida para el tratamiento de estados avanzados de trastornos motores (acinesia, distonia, enfermedad de Parkinson y epilepsia, entre otras patologías) [1]. Sin embargo, estas técnicas de modulación implementadas en pacientes, se basan en enfoques heurísticos y en general no incluyen realimentación alguna de información que permita la optimización de los parámetros de la señal modulante aplicada. Las técnicas de neuromodulación utilizadas en la actualidad (e.g., DBS: *Deep Brain Stimulation*) son consideradas procedimientos relativamente seguros y reversibles para el tratamiento de trastornos motores. No obstante, los mecanismos subyacentes que tienen lugar en los diferentes grupos neuronales durante la aplicación de las mismas no han sido totalmente comprendidos.

DBS, aprobada para su utilización en humanos, es implementada mediante un esquema de lazo abierto (*open-loop* DBS) haciendo necesario el ajuste periódico de los parámetros de la estimulación eléctrica neuromodulante. Este ajuste periódico en el dispositivo implantado tipo *open-loop* resulta necesario para lograr un balance entre la mejoría clínica vs. efectos secundarios y para introducir compensaciones asociadas a las fluctuaciones inherentes de los sistemas neurofisiológicos. Esto implica que la técnica estándar *open-loop* DBS constituye una implementación sub-óptima de la terapia de neuromodulación.

Por otra parte, en la literatura científica existen numerosos trabajos teóricos en los que se proponen diferentes esquemas vinculados al paradigma DBS con retroalimentación. Sin embargo, la mayoría de estos estudios carecen de validación experimental *in vivo* y se basan en modelos que dejan de lado aspectos importantes vinculados a la

dinámica de los grupos neuronales como son la plasticidad y los mecanismos compensatorios intrínsecos (e.g., estabilización pasiva por difusión no-sináptica de la dopamina) [2]. En base a lo anterior, es posible identificar varios aspectos esenciales de la técnica DBS que requieren ser mejorados en forma significativa [3]:

1. Explorar la dinámica neuronal del sistema motor para entender la relación entre los estados patológicos, sintomatología de un paciente (acinesia, temblor parkinsoniano, etc.) y las características observables en señales electrofisiológicas (e.g., Potenciales de Campo Local) registradas en la red de los ganglios basales.
2. Investigar el papel de los patrones de estimulación en la dinámica neuronal durante la aplicación de la técnica DBS para entender los mecanismos subyacentes y beneficios de la misma.
3. Evaluar el consumo de energía, portatibilidad y nivel de invasividad de los dispositivos DBS.
4. Utilizar los resultados anteriores para proponer esquemas de control óptimo en la técnica DBS a lazo cerrado (*closed-loop* DBS). Los nuevos paradigmas propuestos deberían presentar un mejor desempeño respecto a los actualmente utilizados en el ámbito clínico, mediante la optimización de alguno o varios de los requerimientos mencionados en los ítems anteriores.

En este trabajo, se abordaron algunos de los aspectos anteriormente mencionados mediante técnicas analíticas, computacionales y de procesamiento de señales. Se implementaron diversas arquitecturas que capturan las características principales de la dinámica en los grupos neuronales de los ganglios basales (Capítulo 2). Las arquitecturas difieren en complejidad de resolución, conexiones involucradas y correlato anatómico. Mediante teoría de sistemas dinámicos, se analizaron estos modelos de red para entender los mecanismos subyacentes a las características observables en señales electrofisiológicas (Capítulos 3).

La estrategia planteada en los Capítulos 2 y 3 resulta relevante para complementar estudios experimentales recientes asociados a patologías motoras (Capítulo 4). Por otra parte, la naturaleza de los modelos permite estudiar mecanismos relevantes relacionados con las escalas temporales (e.g., frecuencia del patrón de estimulación) y espaciales (e.g., geometría y posición de los electrodos) implicadas en la técnica de DBS (Capítulo 5).

En el Capítulo 6, se presenta una propuesta en relación al desarrollo de un esquema de neuroprótesis capaz de proporcionar una estimulación a demanda y adaptativa (*closed-loop* DBS). Esta propuesta se basa en la teoría de aprendizaje por refuerzo aplicada a control óptimo. A diferencia de trabajos previos, el esquema presentado es

libre de modelo, permite controlar diferentes biomarcadores simultaneamente y es extensible a la determinación de varios parámetros de estimulación (i.e., amplitud, ancho de pulso, frecuencia, etc). Finalmente, en el Capítulo 7 se discute sobre la técnica de Inferencia Bayesiana Dinámica como un paso intermedio entre el modelado del esquema *closed-loop* DBS y la experimentación. En particular, se presenta las ventajas de combinar esta técnica con cualquier algoritmo de aprendizaje por refuerzo.

Los resultados de esta tesis representan un avance significativo en diferentes aspectos en el desarrollo de esquemas de neuromodulación adaptativa. Por un lado, los Capítulos 3 y 4 aporta nuevas técnicas especializadas para el estudio de biomarcadores en trastornos motores, las cuales son fundamentales para la interpretación de los mecanismos neuronales asociados a la enfermedad de Parkinson y epilepsia. El Capítulo 5 muestra un mecanismo de acción de la estimulación eléctrica sobre la dinámica global de la red de ganglios basales, el cual es compatible con las observaciones experimentales previamente reportadas en la literatura. Finalmente, los Capítulos 6 y 7 presentan un nuevo enfoque para los esquemas de *closed-loop* DBS basado en la teoría de aprendizaje por refuerzo, el cual permite extender la selección de biomarcadores considerados relevantes. Además, una primera evaluación del esquema puede realizarse de forma *offline* considerando la discusión presentada en el Capítulo 7.

1.1. Sistema motor

El sistema nervioso central (SNC) es uno de los sistemas más complejos del cuerpo humano y tiene importancia decisiva en el control de las funciones corporales. Una de sus principales funciones es la comunicación entre las distintas regiones del organismo, la cual depende de las propiedades físicas, químicas y morfológicas de las células que constituyen cada región particular. Las neuronas y vías de conexión del sistema nervioso (principalmente, del SNC) que participan en la ejecución de los movimientos conforman el sistema motor (SM). Su función es la de coordinar, planificar y ejecutar los movimientos [4].

El procesamiento del SM se realiza tanto en serie como en paralelo. En el procesamiento en serie, existen tres niveles jerárquicos [5]. El nivel de mayor jerarquía lo constituyen las áreas de la corteza motora primaria y premotoras. Su rol es abarcar la programación de los movimientos, el control de su ejecución y la culminación de la acción. El siguiente nivel es el tronco cerebral que controla la postura, los movimientos dirigidos a objetivos y los movimientos de ojos y cabeza. Finalmente, la médula espinal es el nivel inferior y contiene todos los circuitos que median reflejos y automatismos rítmicos. Existen otros dos subsistemas que modulan y controlan la actividad motora que inicia la corteza y que no forman parte del esquema jerárquico: el cerebelo y los ganglios de la base. El cerebelo modula la fuerza y la disposición espacial, además está

implicado en el aprendizaje de hábitos motores. Por otro lado, la función de los ganglios está relacionada con el control voluntario de movimientos.

Ganglios basales

Los ganglios basales son estructuras funcionales localizadas profundamente en la base del encéfalo (Fig. 1.1a) cuya función es influir en la corteza motora a través del tálamo para que organice las instrucciones generadas por la corteza [6]. Cabe aclarar que ellos no reciben directamente información sensorial y no emiten mensajes motores que provoquen movimientos, solo procesan la información que reciben de la corteza. Los ganglios junto al cerebelo participan en la programación de los movimientos. Además, regulan la actividad de muchas estructuras nerviosas cerebrales para que los movimientos se desarrollen de forma coordinada. Se admite que su función consiste en contribuir mediante salidas nerviosas a la coordinación, regulación y adecuación motora que proviene desde la corteza. Es posible que los ganglios participen en procesos mediante los cuales un proyecto motor, que se genera en las áreas motivacionales, se transforma en programa motor directamente ejecutable por la corteza. Esta noción de programa motor es fundamental en el planteamiento de diversos modelos de la red neuronal.

Inicialmente, la organización funcional de los ganglios fue concebida como un único bucle, en el que la actividad cortical se envía a los ganglios para ser modulada. En consecuencia, estos núcleos eran presentados como una única estación dentro del circuito motor. Actualmente, este modelo funcional se ha modificado en varios aspectos [7]. Ahora se sabe que los ganglios basales tienen varios bucles, donde las proyecciones corticales y subcorticales interactúan con lazos internos de retroalimentación que forman una red compleja (Fig. 1.1b), idealmente diseñado para la selección y la inhibición de los eventos que ocurren simultáneamente (programas motores). Estos eventos se ejecutan solo si la actividad media de la población cortical cruza un umbral definido en el circuito correspondiente.

1.2. Patologías del sistema motor

Las neuronas que constituyen los ganglios basales se comunican entre sí mediante el envío de señales usando mensajeros químicos llamados *neurotransmisores*. Uno de los neurotransmisores que utiliza los ganglios basales es la *dopamina*. Cuando células que producen el neurotransmisor dopamina mueren, se origina el trastorno motor denominado enfermedad de Parkinson (PD: *Parkinson's Disease*).

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo progresivo crónico caracterizado por manifestaciones tanto del sistema motor como no motor. Su definición patológica es la pérdida o degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la

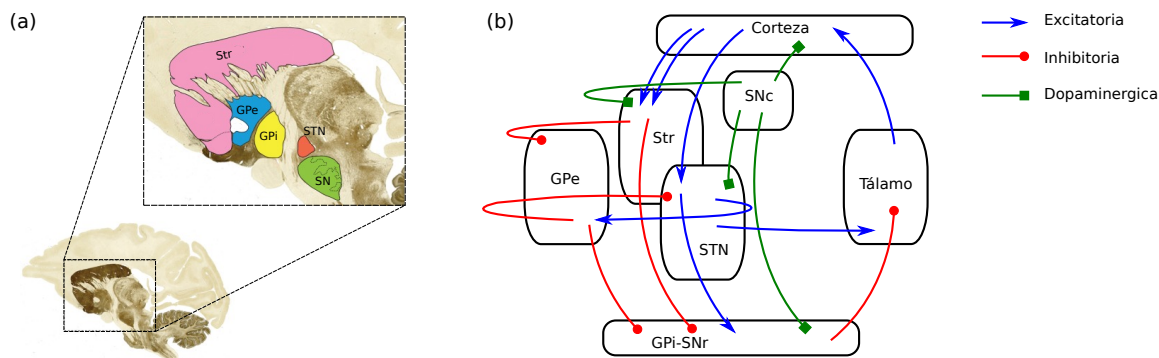


Figura 1.1: Anatomía de los ganglios basales y conexiones principales. (a) Sección parasagital a través del cerebro del mono que muestra la localización y los límites de todos los componentes principales del sistema de ganglios basales. (b) Esquema de los principales circuitos que unen los núcleos de los ganglios basales. Con flechas azules se indican proyecciones excitatorias; con círculos rojos, inhibitorias; y con verde, moduladoras de dopamina. Abreviaciones - Str: Cuerpo estriado compuesto por putamen, núcleo caudado y *accumbens*. GPi/GPe: Globo pálido interno/externo. STN: Núcleo subtalámico. SN: Sustancia negra compuesta por parte reticulada (SNr) y compacta (SNc). Esta imagen es una edición de las Figs. 1 y 5 en Lanciego et. al. (2012).

sustancia negra. Esta pérdida preferencial de neuronas productoras de dopamina da como resultado un deterioro marcado del control motor. Entre los síntomas de PD se encuentran temblores en las extremidades, problemas de equilibrio, rigidez y lentitud de los movimientos. A medida que los síntomas empeoran, las personas con la enfermedad pueden tener dificultades para hacer labores simples.

La enfermedad de Parkinson suele comenzar alrededor de los 60 años, pero puede aparecer antes. Es mucho más común entre los hombres que entre las mujeres. Los enfoques farmacológicos para la PD giran en torno a los desequilibrios producidos por el agotamiento de la dopamina. Sin embargo, no existe una terapia definitiva capaz de frenar o detener la enfermedad [8]. A nivel mundial, se estima que entre 7 a 10 millones de personas padecen la enfermedad de Parkinson [9]. La prevalencia de la PD en Argentina se estima aproximadamente en 200 casos por cada 100000 habitantes en todo el país, con proyecciones de un aumento de la incidencia de la enfermedad en el futuro cercano. De todos modos, es necesario tener en cuenta que estas son estimaciones gruesas ya que Argentina es uno de los pocos países en los que aún no se han realizado estudios epidemiológicos sistemáticos sobre la PD.

Otra patología motora es la epilepsia que es una de las afecciones neurológicas más comunes e incapacitantes. Sin embargo, en la actualidad, existe una comprensión incompleta de la fisiopatología detallada. Se entiende como *epilepsia* a la condición de crisis recurrentes no provocadas [10]. Cada *crisis* es una alteración de la función neurológica causada por la descarga excesiva e hipersincrónica de neuronas en el cerebro. Generalmente, se utiliza el término *crisis epiléptica* para distinguir una crisis causada por una actividad neuronal anormal, respecto de un evento no epiléptico (e.g., convulsión psicógena). Las causas de la epilepsia son numerosas y cada una refleja la

disfunción cerebral subyacente [11]. Situaciones reversibles tales como la fiebre e hipoglucemia que causan crisis no entran en la definición de epilepsia porque es una afección secundaria de corta duración, no un estado crónico.

Cada año hay una incidencia del orden de 50 casos de condiciones epilépticas por cada 100000 habitantes [12]. Aproximadamente el 1% de la población mundial sufre de epilepsia, y un tercio de los pacientes tienen epilepsia refractaria (i.e., convulsiones no controladas por dos o más medicamentos antiepilépticos u otras terapias elegidas adecuadamente) [10].

1.3. Neuromodulación

El término *neuromodulación* hace referencia a la interacción e intervención de una corriente eléctrica (e.g., DBS), electromagnética (e.g., Estimulación magnética transcranial), ultrasónica (e.g., Estimulación transcranial por ultrasonido), química u optogenética y el sistema nervioso con el objetivo de la activación, inhibición, modificación y/o regulación a largo plazo de la actividad neuronal [13].

Actualmente, una aplicación de la neuromodulación es el tratamiento de trastornos motores (e.g., enfermedad de Parkinson, distonía, temblor). A diferencia de los procedimientos quirúrgicos, las técnicas de neuromodulación son reversibles (i.e., no hay pérdida irreversible de tejido neuronal); además, presentan una mayor precisión espacio-temporal que la medicación oral. A pesar de estos éxitos de la neuromodulación, existe un gran impulso para refinar las tecnologías existentes. Para avanzar en este campo es fundamental comprender mejor los mecanismos neuronales mediante los cuales la neuromodulación genera un efecto terapéutico y, en ocasiones, provoca efectos secundarios adversos [14].

La estimulación cerebral profunda de alta frecuencia (DBS) es una terapia de neuromodulación intracranial y eléctrica aprobada para el tratamiento de trastornos motores como la enfermedad de Parkinson, temblor esencial y distonía generalizada [15–22]. En la PD, el DBS se considera cuando las terapias basadas en medicamentos, como la administración de levodopa, ya no proporcionan un control adecuado de los síntomas o generan efectos secundarios significativos, como discinesias [23–25]. El paradigma DBS de lazo abierto para los trastornos del movimiento consiste en implantar electrodos (ya sea unilateral o bilateralmente) en una estructura dada (e.g., tálamo ventrolateral, el núcleo subtalámico o la sección interna del globo pálido [26, 27]) y aplicar continuamente pulsos de corta duración en un rango específico de alta frecuencia (> 100 Hz) [28]. La ubicación de los electrodos depende de la patología específica y de la evaluación clínica realizada sobre cada paciente en particular [29]. El estímulo tiene varios parámetros (polaridad, frecuencia del pulso, amplitud y ancho de cada pulso) que son ajustados por neurólogos especialistas con el objetivo de reducir los síntomas clínicos y

minimizar los efectos secundarios. Un esquema del dispositivo implantable se muestra en la Fig. 1.2.

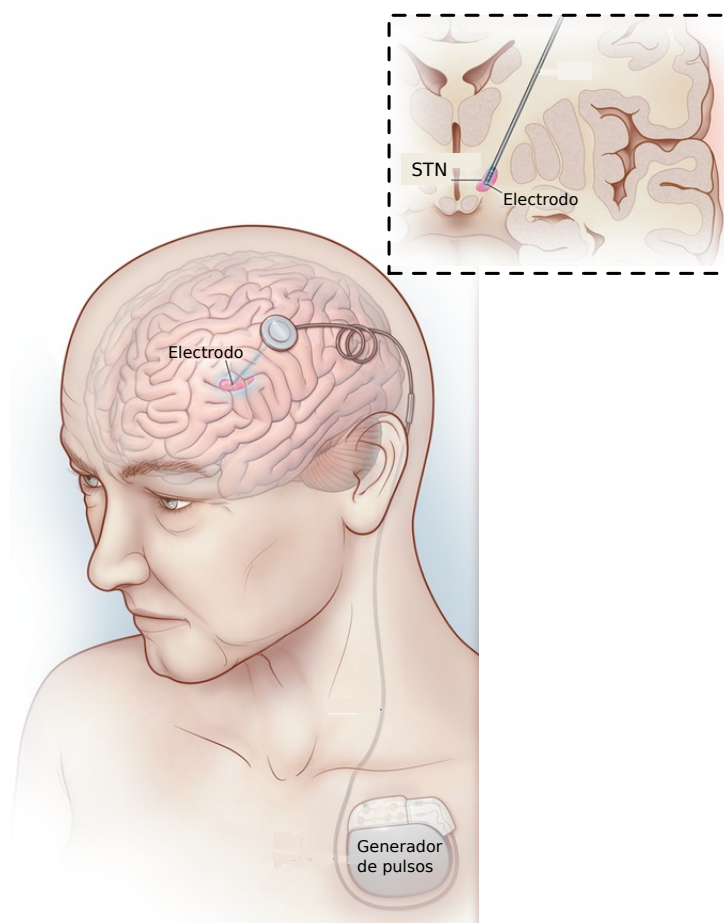


Figura 1.2: Implante de electrodos para estimulación cerebral profunda. La estimulación cerebral profunda es un tratamiento invasivo donde un electrodo se implanta, generalmente, en el núcleo subtalámico (STN) o en el segmento interno del globo pálido (GPi). El electrodo se conecta a través de un cable a un generador de pulsos. El cable de conexión se encuentra por debajo de la piel del cuero cabelludo y del cuello hasta la pared torácica anterior. En el recuadro superior, se muestra un corte transversal como ampliación de la zona objetivo (STN). Esta imagen es una edición de la Fig. 1 en el Okun, M.S (2012).

En el caso de epilepsia, se mostró que DBS aplicado a núcleos anteriores del tálamo es eficaz [30]. Por otro lado, desde 2013, NeuroPace es aceptado como tratamiento de epilepsia refractaria en Estados Unidos. NeuroPace es un sistema de neuroestimulación receptiva (RNS), i.e., es un esquema de lazo cerrado. Los electrodos involucrados están diseñados para detectar actividad cerebral anormal y eliminarla mediante estimulación antes de que se extienda. Esta técnica mostró una mejora en la frecuencia relativa de ataques de aproximadamente el 21 % [31].

Un punto crucial en esta terapia es la identificación de la zona epileptogénica y las redes cerebrales anormales involucradas con el origen y la propagación de las crisis. Esta información es necesaria para informar la colocación de los electrodos. Una discusión sobre este punto se presenta en el Capítulo 4. Existen otras limitaciones para la

implementación del dispositivo Neuropace, cómo la detección de eventos pre-ictales lo suficientemente lejos antes de una crisis para que la estimulación pueda ser subconsciente y no detectada por el paciente [32].

Capítulo 2

Modelos de red BG-tálamocortical

“El cerebro no es un vaso por llenar, sino una lámpara por encender.”

— Plutarco

Como se describió en el capítulo anterior, los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson (PD) surgen de la disfunción de los ganglios basales [33]. Los ganglios basales (BG) son una red altamente organizada constituida por cuatro subnúcleos principales: cuerpo estriado, globo pálido (segmentos interno y externo), núcleo subtalámico y sustancia negra (compacta y reticular). La red de ganglios basales es crítica para la planificación motora y la selección de acciones, pero también está involucrada en el aprendizaje asociativo, la memoria de trabajo y la emoción [34].

El circuito motor BG-tálamocortical (BGTC) está constituida por varios lazos, en los cuales las proyecciones corticales y subcorticales interactúan con los lazos internos de reentrada formando una red compleja cuya función hipotética se refiere a la selección e inhibición de eventos y señales que ocurren simultáneamente [7]. Se han propuesto tres vías principales (hiperdirecta, directa, indirecta) para la transmisión de señales a través de los ganglios basales [35]. Estas vías tienen efectos competitivos sobre el movimiento y se supone que existe un equilibrio entre ellas para establecer y regular el tono muscular [36]. Las rutas indirectas e hiperdirectas forman lazos de retroalimentación negativa, mientras que la ruta directa da lugar a un lazo de retroalimentación positiva [37].

En este capítulo se presentan diferentes modelos de redes neuronales con dinámica de tasa de disparo. En particular, nos centramos en arquitecturas que representen la red de ganglios basales-tálamocortical (BGTC) con la intención de entender las principales características de su dinámica. En los capítulos posteriores serán necesarios para entender los mecanismos de emergencia de los biomarcadores típicos de la enfermedad de Parkinson (Capítulo 3). Además, serán útiles para interpretar la interacción de la estimulación cerebral profunda y la red de BGTC (Capítulo 5). Los fenómenos analizados surgen como propiedades de un sistema dinámico genérico y que pueden

extenderse a otras redes biológicamente plausibles. En particular, en el Apéndice A se discute sobre otros circuitos neuronales no motores.

2.1. Dinámica neuronal

La dinámica de las redes neuronales a considerar en este trabajo se describe mediante un modelo de tasa de disparo [38].

Un nodo i se caracteriza por la actividad instantánea $A_i = S_i(I_i)$, donde I_i es la entrada sináptica total a la población i y $S_i(I_i)$ es la función de transferencia de entrada-salida no lineal. De ahora en adelante, se considera únicamente las funciones de transferencia del tipo semilineal, $S_i(x) = [x - T_i]_+ = \max(0, x - T_i)$, donde T_i es el umbral de la neurona i [37]. Una discusión sobre otros tipos de funciones de transferencias se incluye en Apéndice B.

La interacción sináptica del nodo i al nodo j se denota con la variable m_{ij} , que es una versión filtrada de la actividad instantánea A_i [39] y es descrita como

$$\tau_{ij}\dot{m}_{ij} = -m_{ij} + A_i, \quad (2.1)$$

donde τ_{ij} es la constante de tiempo de las sinapsis y el punto diacrítico indica derivada con respecto al tiempo.

La entrada sináptica total I_j recibida por el nodo j viene dada por

$$I_j = \sum_{i \rightarrow j} G_{ij} m_{ij}(t - \Delta_{ij}) + H_j, \quad (2.2)$$

donde Δ_{ij} y G_{ij} denotan el retardo sináptico (i.e., tiempo necesario para transmitir la información desde el nodo i al j) y la eficacia sináptica de la interacción $i \rightarrow j$, respectivamente. Cada nodo j recibe una entrada externa dada por H_j . Este proceso de transmisión sináptica se esquematiza en la Fig. 2.1.

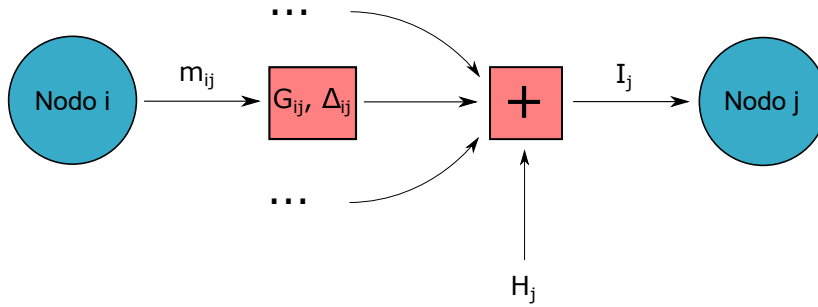


Figura 2.1: Esquema del proceso de sinapsis en los modelos de red. En el nodo i , la dinámica (Ec. 2.1) calcula la salida sináptica m_{ij} . Esta salida pesada con una ganancia G_{ij} y con un retardo temporal Δ_{ij} contribuye a la corriente entrante a la neurona j , denotada I_j . Además, la neurona j puede recibir estimulaciones externas H_j .

2.2. Arquitecturas de la red BGTC

Uno de los objetivos de este trabajo es mostrar que las principales características cualitativas de los parámetros de estimulación óptimos, asociados a la técnica DBS, se pueden predecir utilizando un sistema dinámico genérico capaz de generar oscilaciones en la banda β . Para esta línea, se presentan dos arquitecturas bajo estimulación DBS. El modelo detallado propuesto aquí es una extensión del esquema de Leblois [37], que fue originalmente diseñado para dos programas motores, a la posibilidad de evocar un continuo de programas motores. Por otro lado, se propone un modelo de dos poblaciones neuronales interconectadas, una excitatoria y otra inhibitoria. Éste es una versión reducida de la primera arquitectura y es tratable analíticamente. Ambos modelos permiten analizar el papel del acoplamiento recurrente entre la corteza, los ganglios basales y el tálamo en el surgimiento de oscilaciones y los mecanismos asociados a la técnica de la estimulación cerebral profunda.

Si bien las arquitecturas mencionadas anteriormente son funcionales para el entendimiento del origen de oscilaciones en cualquier banda de frecuencia, no aportan información sobre posibles interacciones entre las diferentes bandas. Como se detallará en el Capítulo 3, estas interacciones (ó acoplamientos) inter-frecuencias son relevantes en la dinámica neuronal debido a su posible rol en la codificación de información neuronal. Por este motivo, se proponen varias arquitecturas básicas previamente identificadas como circuitos neuronales biológicamente plausibles para la generación de patrones de frecuencias acopladas [40]. Nos focalizaremos en la aparición de acoplamiento inter-frecuencia (CFC) en un modelo de poblaciones neuronales inspirado en modelos anteriores de ganglios basales para la generación de oscilaciones patológicas asociadas con la PD.

2.2.1. Arquitectura detallada basada en núcleos unidimensionales

Para examinar el efecto de los parámetros de DBS sobre las oscilaciones patológicas en la banda β (i.e., estado parkinsoniano), se utilizó una versión extendida del modelo de la fisiopatología asociada a la PD previamente reportado en [37]. El modelo de Leblois et al. [37] se desarrolló como una alternativa al modelo clásico de síntomas motores de la PD [41].

El modelo clásico se basa en la segregación entre las rutas directas e indirectas que van desde las estructuras de salida del cuerpo estriado a BG. Este modelo predice con éxito que la inactivación del globo pálido interno o del núcleo subtalámico alivia los síntomas de la PD [42]. Sin embargo, los resultados experimentales posteriores sugieren que este modelo está incompleto. Por ejemplo, el modelo de conectividad clásico dicta

que la ablación del globo pálido externo (GPe) conduciría a la desinhibición del núcleo subtalámico y, por lo tanto, a los síntomas parkinsonianos, que no se observan en los experimentos [37].

Las limitaciones del modelo clásico motivaron el desarrollo de enfoques alternativos para abordar el rol funcional asociado a la red BGTC en la ejecución de planes motores y en trastornos del movimiento. Así, el modelo de Leblois et al. [37] propone la competencia entre los lazos directo e hiperdirecto como mecanismo del sistema BGTC para la selección del programa motor. Bajo el supuesto de que la dopamina potencia la transmisión sináptica corticostriatal, el trabajo [37] mostró que el desequilibrio entre la retroalimentación en los lazos directo e hiperdirecto cuando se reduce el nivel de dopamina conduce a una pérdida de la capacidad de selección de acción. Además, la disminución del nivel de dopamina por debajo de un dado umbral crítico puede conducir a oscilaciones sincrónicas. Como consecuencia, este modelo predice que la pérdida de la capacidad de selección ocurre antes de la aparición de las oscilaciones, lo que sugiere que las deficiencias motoras de la enfermedad de Parkinson no están necesariamente relacionadas con la actividad oscilatoria exagerada en banda β .

En esta sección se describe un novedoso modelo de la red de ganglios de la base el cual incluye a los lazos directo e hiperdirecto. La arquitectura propuesta está conformada por núcleos unidimensionales, constituyendo de esta manera un modelo más detallado de la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson, respecto al modelo previamente reportado [37]. En particular, es importante destacar que el modelo de la red BGTC propuesto es capaz de evocar un continuo de programas motores. Además, las oscilaciones patológicas observadas en la PD surgen como una propiedad emergente del modelo propuesto para la red BGTC en la condición de bajo nivel de dopamina.

El modelo de red está compuesto por cinco poblaciones de neuronas. Representan la corteza motora (C), los núcleos ventral anterior y lateral del tálamo (Th), el núcleo subtalámico (STN), el cuerpo estriado (St) y el globo pálido interno (GPi). Las primeras tres poblaciones (C, Th, STN) están constituidas por neuronas excitatorias, mientras que las otras dos (St, GPi) son conjuntos de neuronas inhibitorias. Esta arquitectura incorpora los lazos directo (DL) e hiperdirecto (HL) de la red BGTC [37]. La arquitectura de la red se muestra en la Fig. 2.2, donde también se indican las componentes de cada lazo:

1. Lazo de retroalimentación positiva ó lazo directo (DL): $C \rightarrow St \rightarrow GPi \rightarrow Th \rightarrow C$. En este caso, las neuronas corticales excitan al tálamo via St y GPi.
2. Lazo de retroalimentación negativa o lazo hiperdirecto (HL): $C \rightarrow STN \rightarrow GPi \rightarrow Th \rightarrow C$. En este caso, el tálamo es inhibido por la corteza motora via STN y GPi.

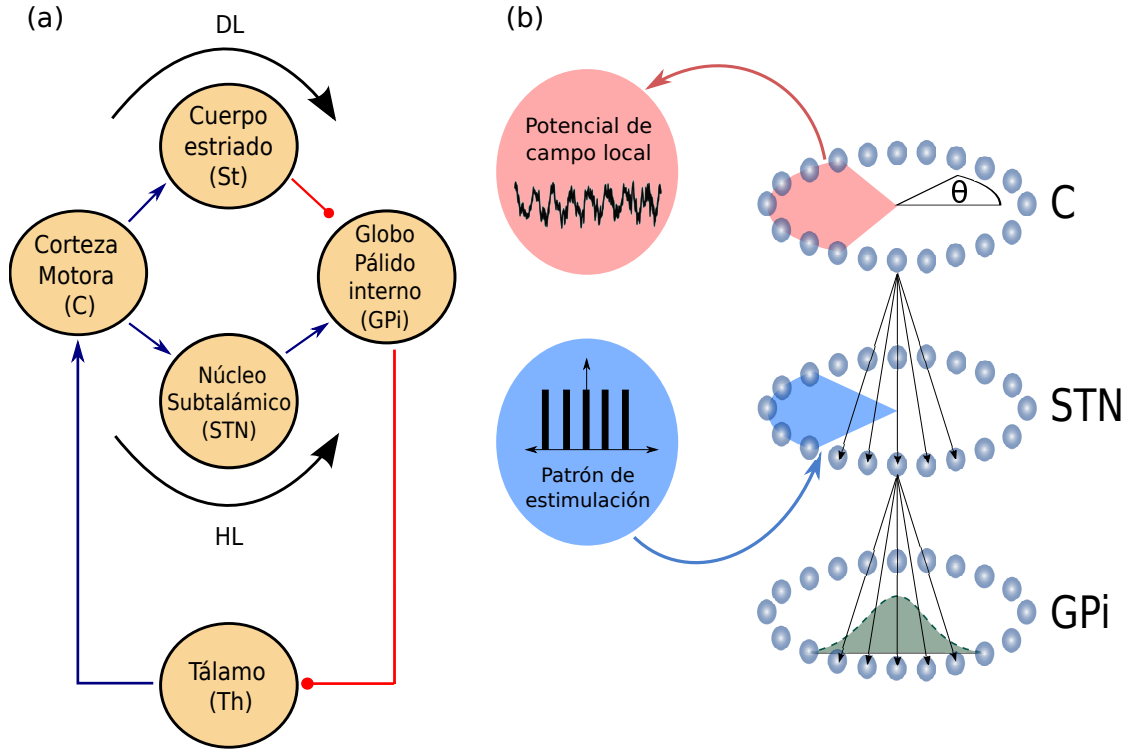


Figura 2.2: Arquitectura de núcleos unidimensionales. (a) La arquitectura unidimensional está compuesta por cinco poblaciones neuronales. Tres poblaciones (C, Th, STN) están constituidas por neuronas excitatorias, mientras que las otras dos (St, GPi) son conjuntos de neuronas inhibitorias. Las proyecciones excitatorias e inhibitorias están indicadas por flechas azules y círculos rojos, respectivamente. El modelo incluye los lazos hiperdirecto (C-STN-GPi) y directo (C-St-GPi) que actúan como lazos de retroalimentación en competencia (abreviación: HL y DL). A través de las proyecciones eferentes GPi-Th-C se cierra la red motora BG-tálamo-cortical. (b) Las neuronas (círculos celestes) de cada población están ordenadas en un anillo, proporcionando al modelo una estructura espacial unidimensional periódica. Esto significa que cada neurona en el núcleo BG está asociado a una coordenada angular θ . La probabilidad de conexión entre dos neuronas pertenecientes a dos núcleos BG (curva verde en forma de campana en el GPi), depende de la distancia angular entre esas neuronas y está dada por la función h en la Ec. 2.3. Las neuronas en una misma población no están interconectadas. Los ángulos remarcados en azul y rojo representan el volumen de tejido activado por la estimulación en el STN y el volumen de tejido de C que contribuye al potencial de campo local, respectivamente (ver Capítulo 5).

Cada población ($\alpha = \text{Th, C, STN, St, GPi}$) tiene $N^{(\alpha)}$ neuronas. Para proveer a la red de una noción de distancia espacial, se caracterizó a cada neurona i de la población α con una coordenada angular $\theta_i^\alpha = -\pi + \frac{2\pi}{N^{(\alpha)}}i$ ($i = 1, 2, \dots, N^{(\alpha)}$). Para eliminar los efectos de borde, se usaron condiciones periódicas de contorno (ver Fig. 2.2b).

Las conexiones entre las neuronas que pertenecen a dos núcleos conectados se implementaron al azar y teniendo en cuenta la geometría de la red. La probabilidad de conexión entre dos neuronas depende de la distancia angular entre ellas (ver Fig. 2.2b). Se define una función $h : [0, 2\pi) \rightarrow [0, 1]$ que indica la probabilidad de que exista la conexión ($i \rightarrow j$) entre la neurona $i \in \alpha$ y la neurona $j \in \alpha'$ en función de su distancia angular ($\Delta\theta_{ij}$),

$$h(\Delta\theta_{ij}) = K_{\alpha,\alpha'} \frac{\exp\left(\frac{\cos(\Delta\theta_{ij})-1}{\sigma_{\alpha,\alpha'}^2}\right)}{\sum_{m \in \alpha} \exp\left(\frac{\cos(\Delta\theta_{mj})-1}{\sigma_{\alpha,\alpha'}^2}\right)}, \quad (2.3)$$

donde $K_{\alpha,\alpha'}$ y $\sigma_{\alpha,\alpha'}$ son la conectividad promedio y el nivel de divergencia entre las poblaciones α y α' , respectivamente. Por otro lado, el modelo no incluye interconexiones entre neuronas de una misma población.

Siguiendo a [37], se modeló el nivel de dopamina mediante la eficacia (G_{ij}) de las interacciones $C \rightarrow St$ y el umbral (T_i) de las neuronas estriatales. Para el estado parkinsoniano, correspondiente a oscilaciones prominentes en la banda β , se tomaron valores que representan el 90 % de reducción del nivel de dopamina (ver Tablas 2.1 y 2.2).

Para la implementación de la red, se consideró $N^{(\alpha)} = 2800$, $\forall \alpha$. Además, los valores de constantes de tiempo ($\tau_{\alpha,\alpha'}$), retardos (Δ), umbrales (T) y conectividad promedio (K) fueron elegidos como se informa en [37]; mientras que los valores de eficacia sináptica (G) y el nivel de divergencia (σ) se obtuvieron escalando los valores informados en [37]. Todos estos valores de parámetros se detallan en las Tablas 2.1 y 2.2. Estos parámetros reproducen los resultados experimentales informados en [43]. En este modelo detallado, la actividad oscilatoria resultante a ~ 10 Hz se aproxima mucho a la banda β correspondiente a los humanos parkinsonianos (13-35 Hz) y los modelos de primates no humanos de PD (8-20 Hz).

Tabla 2.1: Valores de los parámetros de acoplamiento para la arquitectura de núcleos unidimensionales.

	Eficacia sináptica $G(10^{-3})$	Retardo temporal Δ (ms)	Constante temporal $\tau_{\alpha\alpha'}$ (ms)	K	σ (rad)
Th-C	5.44	5	5	229	0.75
C-STN	41.66	5	20	24	0.75
C-St	0.02* (0.8**)	6	5	864	0.75
STN-GPi	67.20	5	5	186	1.57
St-GPi	-1000	10	5	12	0.75
GPi-Th	-1.60	5	5	119	0.75

* Valores de parámetros correspondiente al 90 % de reducción de dopamina (estado parkinsoniano). Esta configuración pone al sistema en un estado de oscilaciones en banda β . ** Valores de parámetros correspondientes al 100 % de dopamina (estado fisiológico). Esta configuración corresponde al sistema en un estado no oscilatorio.

Solo dos poblaciones reciben información externa, la corteza motora y el STN. Se incluyó una entrada externa $H_i^C = 0,1$ que representa entradas sinápticas a las neuronas corticales motoras $i = 1, \dots, N^{(C)}$ proveniente de otras áreas corticales y regiones

Tabla 2.2: Valores de los umbrales de la función de transferencia semilineal para la arquitectura de núcleos unidimensionales.

Ganglio basal	Umbral T
Th	-0.185
C	0.11
STN	-0.08
St	-0.005* (-0.02**)
GPI	0.35

* Valores de parámetros correspondiente al 90 % de reducción de dopamina (estado parkinsoniano). Esta configuración pone al sistema en un estado de oscilaciones en banda β . ** Valores de parámetros correspondientes al 100 % de dopamina (estado fisiológico). Esta configuración pone al sistema en un estado no oscilatorio.

cerebrales que no se incorporan explícitamente en el modelo. Por otro lado, la entrada del núcleo STN corresponde al patrón de estimulación eléctrica (señal DBS). Este último punto se detallará en el Capítulo 5.

2.2.2. Arquitectura reducida de dos núcleos

En esta sección, se define un modelo analíticamente manejable que sigue el marco del enfoque minimalista para el modelado con el fin de capturar las características esenciales de los lazos presentes en la red BGTC. El modelo reducido consiste de dos poblaciones interconectadas recíprocamente, una excitatoria y la otra inhibitoria que están conectadas recíprocamente (ver Fig. 2.3). Esta representación se basa en el modelo introducido en [38] resultando en un sistema que incluye los mínimos elementos indispensables para generar oscilaciones [38, 44] y representa una arquitectura prevalente en toda la red de BG. La dinámica de las dos poblaciones se puede escribir como,

$$\tau_1 \dot{m}_1 = -m_1 + [G_2 m_2(t - \Delta_2) + H_1 - T_1]_+ \quad (2.4)$$

$$\tau_2 \dot{m}_2 = -m_2 + [G_1 m_1(t - \Delta_1) + H_2 - T_2]_+. \quad (2.5)$$

La salida de esta representación está constituida por las corrientes sinápticas $I_1 = G_2 m_2(t - \Delta_2) + H_1$ y $I_2 = G_1 m_1(t - \Delta_1) + H_2$. Además, una población recibe una entrada externa constante H_1 , mientras que la otra es estimulada por un tren de pulsos $H_2 = H^{DBS}$.

Con el objetivo de analizar los mecanismos de la DBS sobre las oscilaciones patológicas en la banda β (i.e., el estado parkinsoniano), se impusieron las eficacias sinápticas

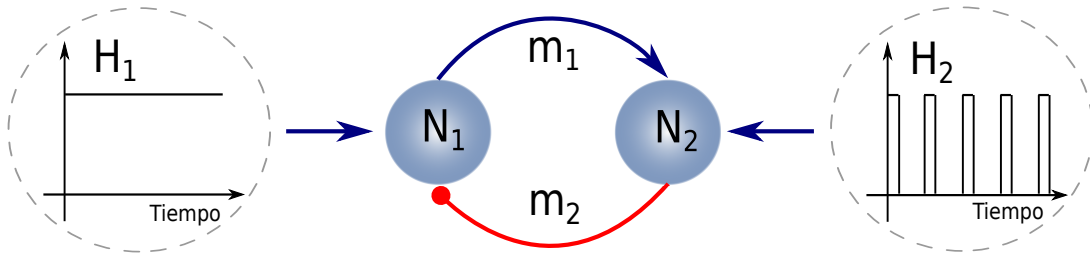


Figura 2.3: Arquitectura reducida de dos núcleos. La arquitectura reducida consiste en una población excitatoria N_1 y una inhibitoria N_2 que están conectadas recíprocamente, constituyendo una versión minimalista de un sistema capaz de generar oscilaciones. Las proyecciones excitatorias e inhibitorias están indicadas por flechas azules y círculos rojos, respectivamente. La población N_1 recibe una entrada sináptica constante H_1 . Por otro lado, la población N_2 recibe una corriente externa H_2 que representa el patrón de estimulación eléctrica (señal DBS).

G_i para configurar al sistema en su estado oscilatorio (valores de los parámetros informados en la Tabla 2.1). Además, al usar las constantes de tiempo informadas en [37], la actividad oscilatoria resultante en 13 Hz pertenece a la banda β correspondiente a los humanos parkinsonianos (13-35 Hz) y los modelos de PD de primates no humanos (8-20 Hz). Todos los parámetros para la arquitectura reducida de dos núcleos se resumen en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3: Parámetros para la arquitectura reducida de dos núcleos correspondientes al estado de actividad oscilatoria estable en la banda β .

Parámetro	Valor
G_1	2.5
G_2	-1.0
T_1	0.1
T_2	-0.1
H_1	0.8
H_2	0
Δ_1	5 ms
Δ_2	15 ms
τ_1	20 ms
τ_2	4 ms

Este modelo reducido capaz de desarrollar oscilaciones, resulta suficientemente abstracto como para admitir diferentes interpretaciones en relación a la arquitectura anatómica de la red BGTC involucrada en los modelos de fisiopatología de PD previamente reportados [37, 41, 45–48]. En particular, este sistema puede representar la interacción STN-GPe ó la competencia entre el lazo directo (globalmente excitatorio) e indirecto/hiperdirecto (globalmente inhibitorio); las cuales son relevantes debido a la evidencia experimental y teórica que las involucra en la génesis de las oscilaciones *tremor-like* [47] y las oscilaciones exageradas en la banda β relacionadas con la bradicinesia y rigidez [45, 46, 48–55].

2.2.3. Arquitectura de tres lazos

La dinámica de una red solo podrá generar acoplamiento inter-frecuencia si da lugar a al menos dos frecuencias diferentes que presenten algún tipo de interacción. Dependiendo de la naturaleza de la conexión entre los osciladores neuronales, se pueden distinguir diferentes clases de acoplamientos inter-frecuencia [40].

En la Fig. 2.4, se presenta un modelo de campo medio de la red BGTC cuya dinámica de tasa de disparo es capaz de generar acoplamiento inter-frecuencia. El objetivo detrás del modelo propuesto se basó en dos restricciones principales: 1) incluir los tres lazos principales de la red BGTC (indirecto, directo e hiperdirecto), los cuales hipotéticamente definen la dinámica fisiopatológica asociada a la PD [33, 37, 41] y 2) usar el número mínimo de poblaciones neuronales. Siguiendo esta estrategia, inicialmente se consideró explícitamente todos los núcleos que constituyen la red BGTC. Luego, se minimizó el número de poblaciones neuronales fusionando núcleos adyacentes y ajustando debidamente el signo, la eficacia, la constante de tiempo y el retardo de las conexiones sinápticas. Como resultado, se obtuvo un modelo de red compuesto por tres poblaciones de neuronas en las que N_1 se puede asociar a la corteza motora y el bucle N_2 - N_3 representa la interacción local de la red BG. Por lo tanto, las poblaciones N_2 y N_3 no se asignan directamente a núcleos BG particulares; sin embargo, la arquitectura propuesta incorpora tres lazos que pueden entenderse como lazos directo, indirecto e hiperdirecto de la red BGTC. En la Fig. 2.4 se muestra una representación del modelo propuesto, en la cual los nodos 1 y 3 están constituidos por neuronas excitatorias, mientras que el nodo 2 es un conjunto de neuronas inhibitorias.

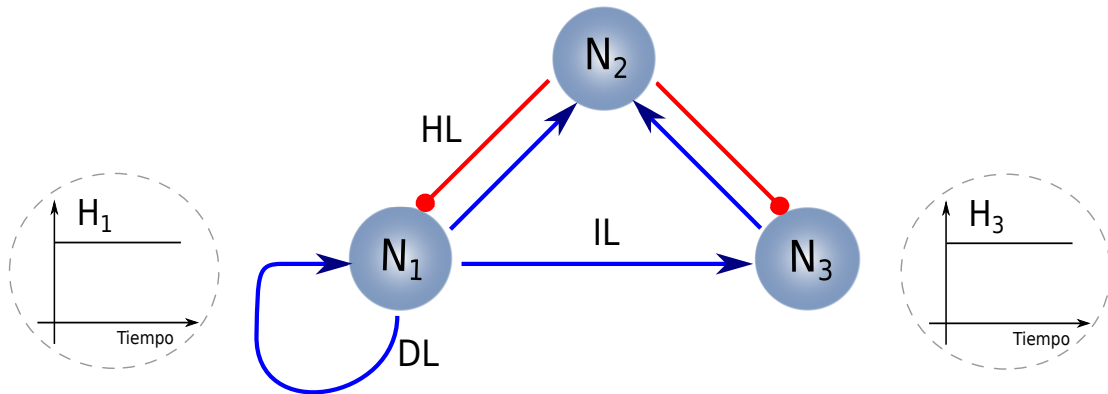


Figura 2.4: Arquitectura de tres lazos. La arquitectura de tres lazos es un modelo de la red BGTC para la generación de oscilaciones y acoplamiento inter-frecuencias patológicos asociados al estado parkinsoniano. Esta arquitectura incluye los tres lazos relevante en la red BGTC: hiperdirecto (HL), indirecto (IL) y directo (DL). El subsistema N_2 - N_3 puede representar la interacción local de los ganglios basales.

Una de las motivaciones para estudiar este tipo de modelos es analizar la interacción no lineal entre dos bandas de frecuencia (oscilaciones rápidas y lentas) que emergen del modelo BGTC (Fig. 2.4) y otras redes biológicamente plausibles presentados en el

Apéndice A (Fig. A.1). Para esto, las eficacias sinápticas G_{ij} se pueden variar para configurar al sistema en diferentes estados dinámicos. Además, al controlar las constantes de tiempo y los retardos, las frecuencias oscilatorias resultantes pueden configurarse para pertenecer a las bandas α y γ o a las bandas β y γ si es necesario. Todos los parámetros correspondientes al modelo de tres núcleos de la red BGTC se resumen en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4: Valores de los parámetros de acoplamiento para la arquitectura de tres lazos.

	Eficacia sináptica G	Retardo temporal Δ (ms)	Constante temporal $\tau_{\alpha\alpha'}$ (ms)
1-1	0.5	35	40
1-2	(0,5)	35	40
1-3	(0,5)	5	20
2-1	-2.5	35	40
2-3	-1(*)/-0.7(**)	5	0.1
3-2	1.4	5	0.1

Se denomina *configuración A* cuando $G_{23} = -1$ (*) y *configuración B* cuando $G_{23} = -0,7$ (**). En ambos casos, $H_1 = 0,01$.

Cabe recalcar que los resultados de este trabajo incluye las tres arquitecturas descritas anteriormente pues son modelos de la red BGTC. En cada sección y/o capítulo, se especificará la arquitectura utilizada.

Capítulo 3

Biomarcadores electrofisiológicos en trastornos motores

“El estudio profundo de la naturaleza es la fuente más fértil de descubrimientos matemáticos.”

— Jean-Baptiste Joseph Fourier

Para cualquier sistema físico, existen variables que definen su *estado*. En la mayoría de los casos, el acceso directo a dichas variables (llamadas *latentes*) es complicado o imposible. Sin embargo, mediante la medición (observación) de distintas cantidades del sistema, es posible construir una representación de su estado. Generalmente, estas mediciones son señales con dependencia espacial y temporal (Fig. 3.1). En neurociencia, una representación del estado de una red neuronal suele estar dada por registros electrofisiológicos. Algunos ejemplos de señales electrofisiológicas son los potenciales de acción y los potenciales de campo local (LFP: *Local Field Potentials*). Las características de la señal tales como el nivel de ruido, distorsión, atenuación, rango de frecuencia, resolución espacial dependen de la configuración del proceso de medición (e.g., geometría y propiedades eléctricas del electrodo) [3].

Los avances tecnológicos permitieron desarrollar varios experimentos que permiten adquirir señales en diferentes posiciones espaciales simultáneamente (*multi-array*). Además, los nuevos sistemas de registro y almacenamiento permiten guardar señales de alta resolución temporal y durante intervalos temporales prolongados. En resumen, actualmente es posible registrar en forma simultánea un gran número de señales y almacenar registros correspondientes a intervalos temporales extensos. Estos conjuntos de datos a gran escala presentan un desafío relacionado a la interpretabilidad [56]. En cierto sentido, interpretar la información contenida en las señales observadas es invertir el proceso de medición y acceder a las variables latentes (estado del sistema). Sin embargo, esto es un problema de dimensión enorme (número de muestras temporales \times

número de señales). Un camino alternativo es desarrollar algoritmos que condensen la información de las señales en un conjunto de pocos elementos. Este problema se conoce como la definición de *biomarcadores óptimos* a través de un dado procesamiento (Fig. 3.1). Conocer los biomarcadores óptimos permitiría resolver el problema inverso asociado al proceso de medición y acceder indirectamente a las variables latentes (estado del sistema). Mediante esta estrategia se asume que existe una equivalencia (aunque no necesariamente biunívoca) entre los biomarcadores y las variables latentes con la diferencia que los biomarcadores los puedo obtener a partir del procesamiento de la señal (Fig. 3.1).

Se define como *biomarcadores* a un conjunto de valores que guardan la información relevante contenida en una señal y permiten determinar similitudes entre diferentes señales pertenecientes al mismo estado del sistema [57]. Es claro, que dada una señal se pueden definir una infinidad de biomarcadores, de diferentes naturalezas e interpretaciones. La estructura de un espacio de biomarcadores no es única y no existe un método sistemático para definirla en forma óptima en base a algún criterio de interés [58].

Este trabajo se enfoca en biomarcadores definidos en el contexto de trastornos motores (i.e., enfermedad de Parkinson, epilepsia) con el objetivo de distinguir entre situaciones fisiológicas y patológicas. En este contexto, un biomarcador debe estar directamente correlacionado con los síntomas clínicos. Por otro lado, identificar buenos biomarcadores es esencial para el diseño de tratamientos efectivos tales como la estimulación cerebral profunda a lazo cerrado (*closed-loop* DBS) ó la localización de electrodos en neuroestimulación receptiva (RNS). Por lo tanto, un buen biomarcador debe ser capaz de informar sobre dos aspectos esenciales: 1) la alteración en los síntomas de la enfermedad y 2) los cambios de la dinámica neuronal debida a un avance a la enfermedad o al tratamiento [32]. Para este último aspecto, cabe destacar la necesidad de modelar las redes neuronales involucradas para comprender su dinámica y los biomarcadores emergentes para ayudar en el ajuste automático [59].

En los siguientes dos capítulos (Caps. 3 y 4), se muestra un análisis de biomarcadores obtenidos a partir de señales electrofisiológicas de campo medio (i.e., LFP). El análisis consiste en un estudio analítico de los mecanismos de emergencia de los marcadores, métodos para la cuantificación y procesamiento de señales LFP en humanos tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

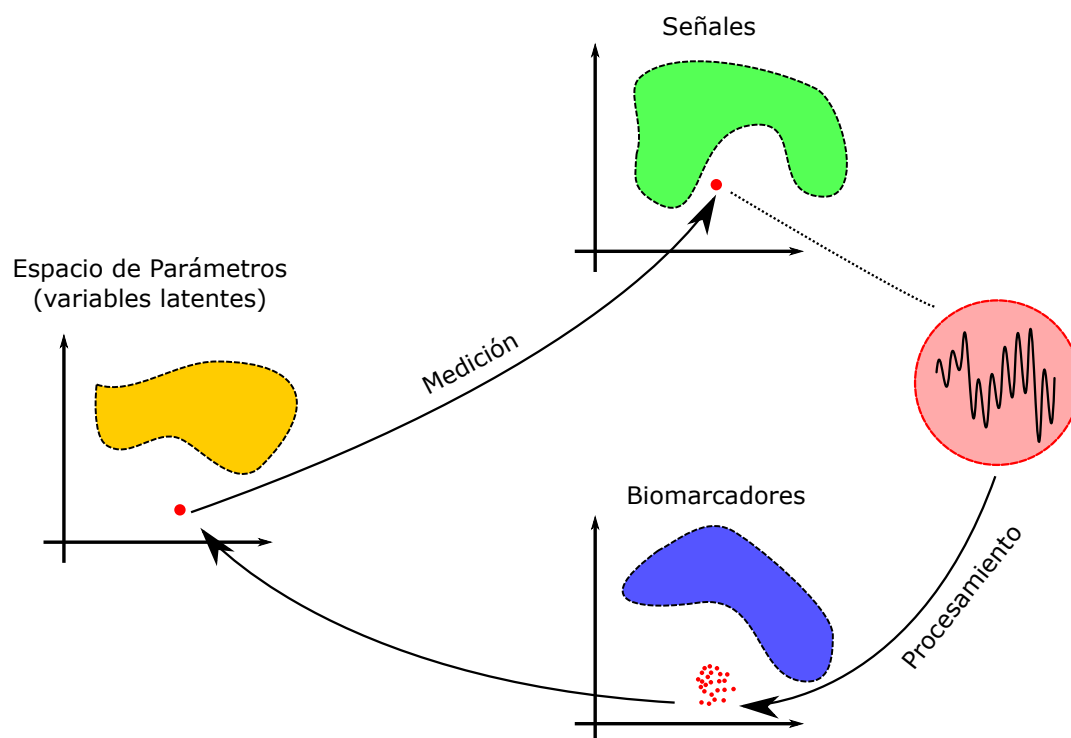


Figura 3.1: El proceso de medición es una transformación estocástica desde el espacio de variables latentes (estado del sistema) al espacio de representaciones (señales). Un procesamiento es una transformación desde el espacio de señales al espacio de biomarcadores. El cálculo de biomarcadores permite condensar la información relevante sobre las variables latentes del sistema.

3.1. Biomarcadores en PD y Epilepsia

3.1.1. Oscilaciones en la banda β en PD

Uno de los principales biomarcadores del estado parkinsoniano en animales y humanos es la actividad oscilatoria exagerada y espontánea en la banda β (13-30 Hz) observada en señales registradas en corteza motora ó en los ganglios basales [60, 61]. Este fenómeno es el reflejo de la sincronización de la corteza, los ganglios basales y el tálamo. Esta sincronía se extiende en toda la red BG-tálamocortical (BGTC) [62, 63].

DBS aplicada al núcleo subtalámico es efectiva para mejorar los síntomas motores de la PD. En el trabajo [63], se mostró una correlación positiva entre la atenuación de la banda β y la amplitud de DBS dentro del rango de amplitudes utilizadas para el tratamiento clínico. Además, sugiere que las mediciones de la banda β pueden proporcionar un biomarcador del efecto del tratamiento de PD para la bradicinesia (pero no necesariamente el temblor parkinsoniano). Por otro lado, [64, 65] resaltan la posibilidad de que diferentes síntomas que emergen durante la evolución de la enfermedad puedan involucrar diferentes nodos dentro de la red neuronal, o posiblemente varias subredes que conforman la red BGTC.

Si bien los mecanismos subyacentes a la técnica DBS no están claros [66, 67], a menudo se supone que el principal mecanismo DBS en relación con la mejora de los

síntomas en la PD es la supresión de las oscilaciones de la banda β (13-35 Hz en humanos) [68]. Esto se basa en la reducción de las oscilaciones β en pacientes tratados con levodopa y la correlación entre esta reducción y la mejoría clínica [60, 61]. En particular, varios trabajos [69, 70] muestran que esta sincronización exagerada disminuye después del tratamiento farmacológico (i.e., medicación dopaminérgica) ó de la aplicación de DBS. Por otro lado, en el estado sin medicación hay menos evidencia sobre la correlación entre las oscilaciones β y los síntomas clínicos [68].

Las oscilaciones exageradas en la banda β son consideradas el biomarcador tradicional. Esto se debe principalmente al hecho de que aproximadamente el 95 % de pacientes muestran altos niveles de potencia β durante el estado parkinsoniano sin medicación [70]; sin embargo, existen importantes limitaciones al respecto. Por un lado, aún no se ha demostrado la importancia funcional de las oscilaciones excesivas de β en términos de una conexión causal mecanicista con los síntomas de la PD. En particular, dado que la actividad β se suprime durante el temblor genera dudas sobre la utilidad de la misma como señal de retroalimentación para el ajuste adaptativo de los parámetros de estimulación [71, 72]. Además, los trabajos [73, 74] han demostrado que en los pacientes con PD, la actividad β no se eleva continuamente, sino que fluctúa en forma de *bursts*. Más aún, muestran que existe una correlación entre el porcentaje de *bursts* cortos en un intervalo de tiempo y la mejora de los síntomas motores. Estos resultados sugieren que la evaluación de la potencia en la banda β debería considerarse como función del tiempo. Cabe recalcar que estos resultados están restringidos a registros de STN/GPi y, en principio, no pueden extrapolarse a otras regiones de la red BG debido al hecho de que la distribución espacial de las oscilaciones β no es uniforme [75].

3.1.2. Acoplamiento inter-frecuencia

Acoplamiento inter-frecuencia (CFC: *Cross-Frequency Coupling*) es una conceptualización útil con respecto al análisis de señales, en el que ciertas características de una banda de frecuencia (e.g., amplitud, fase) gobiernan o interactúan con otras en una banda diferente, ya sea en la misma señal o en otra relacionada. Este fenómeno se ha observado en una variedad de series temporales en muy diferentes disciplinas, que van desde la acústica no lineal relacionada con la dinámica de una burbuja modulada externamente [76], a las señales fisiológicas en el sistema endocrino [77–79] o en los sistemas vasculares [80], procesos dinámicos con interacción puente-vehículo [81], el complejo acoplamiento no lineal entre variables atmosféricas [82–84], y el número de manchas solares, o medidas relacionadas, determinadas a partir de observaciones astronómicas [85, 86], entre otros.

En los últimos años, diversos motivos han impulsado a la comunidad neurocientífica a analizar el fenómeno CFC. La primera motivación es que las señales cerebrales tienen

un amplio contenido espectral. Por otro lado, existe una estrecha asociación entre procesos cognitivos o perceptuales y bandas de frecuencia específicas en diferentes tipos de señales electrofisiológicas. Por último y más importante, es que se considera que las interacciones entre las oscilaciones cerebrales tienen roles funcionales relevantes [40, 87–89]. En este sentido, se han observado procesos de CFC en la actividad cerebral a través de especies, incluidos los humanos, en relación con varias condiciones fisiológicas [90–112] y patológicas [113–119]. En particular, el acoplamiento de fase-amplitud (PAC: *Phase-Amplitude Coupling*) es una variante importante del fenómeno CFC, en el que la amplitud de una banda de frecuencia está modulada por la fase de otra banda. El fenómeno PAC asociado a diferentes procesos neuronales ha sido observado en varios rangos de frecuencia y en diferentes tipos de registros de señales de la actividad neuronal (EEG, iEEG, ECoG) [90, 91, 93–96, 99, 102–104, 113–119], y se han reportado diversos algoritmos para su cuantificación [120–123].

Trabajos recientes han demostrado mediante modelos teóricos que varios circuitos cerebrales con diferentes arquitecturas pueden generar PAC [40, 44, 124, 125]. Un enfoque común utilizado en trabajos teóricos es mantener la topología de la red lo más simple posible para clarificar los componentes mínimos de los fenómenos en estudio. Sin embargo, estas topologías puede ser insuficientes para describir adecuadamente una dada red anatómica o para reproducir los fenómenos no lineales asociados a la emergencia de CFC. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson (PD), se ha observado PAC elevado en los potenciales de campo local registrados en corteza motora primaria. Se ha encontrado que en el estado parkinsoniano, el PAC cortical es exagerado en comparación con el observado en pacientes sin trastornos del movimiento [114, 126]. La evidencia reportada sugiere que este acoplamiento excesivo es probablemente una manifestación de una sincronización excesiva de los ganglios basales y puede estar relacionada con la disfunción motora en la PD. A pesar de que varios trabajos apoyan la asociación de PAC con el estado parkinsoniano [114, 126–128], el origen y el tipo de PAC, y la influencia de la arquitectura de la red [37, 129, 130] no han sido totalmente comprendidos.

de Hemptinne ha reportado evidencia experimental que sugiere que la terapia DBS es capaz de reducir el nivel de PAC parkinsoniano exagerado, tanto en reposo como durante una tarea motora [116]. Esto indica que PAC puede ser un potencial biomarcador para medir tanto el estado parkinsoniano como la efectividad de la terapia para sus síntomas. Desafortunadamente, la presencia de temblor en PD suele alterar esta medida. En general, aún no se ha demostrado si el PAC puede traducirse efectivamente en un biomarcador útil y consistente, separable de la función motora normal [32]. Por otro lado, un nuevo análisis de los datos presentados en [114, 116] mostró que los valores de PAC pueden explicarse por la forma de onda de la oscilación β en el estado parkinsoniano [118]. Esto sugirió que la forma de onda puede adherirse a la lista de

biomarcadores.

3.1.3. Formas de ondas

La mayoría de los trabajos pioneros centrados en el estudio de PAC en el contexto de la actividad rítmica neuronal asumen una dinámica oscilatoria constituida por una forma de onda sinusoidal, sin tener en cuenta los efectos de acoplamientos inter-frecuencia que pueden surgir de los ritmos no sinusoidales o pseudoperiódicos [90, 91, 93–96]. Más recientemente, se ha reportado evidencia que muestra situaciones donde PAC también podría surgir de formas de onda no sinusoidales. En este caso, la representación espectral de Fourier se caracteriza por la presencia de componentes espectrales que presentan una relación armónica con la frecuencia fundamental que constituye la señal no sinusoidal original. Más importante aún, las oscilaciones armónicas de alta frecuencia están acopladas en fase al ritmo más lento (frecuencia fundamental) y la firma espectral resultante es similar a la del patrón generado por el acoplamiento de frecuencias independientes [120, 131, 132]. Este aspecto ha atraído mucha atención en la comunidad [103, 118, 120, 131, 133–137], ya que desafía la interpretación funcional de las oscilaciones de alta frecuencia como procesos de comunicación de información entre osciladores neuronales independientes; i.e., el CFC observado en una señal puede ser provocado por la interacción de dos osciladores neuronales, o puede ser una consecuencia de las oscilaciones no sinusoidales no necesariamente producidas por procesos neuronales independientes. Es importante destacar que se ha demostrado experimentalmente que tanto la actividad cerebral sinusoidal como no sinusoidal produce PAC (ver Fig. 3.2); sin embargo, reflejan dos mecanismos neuronales fisiológicos distintos que están anatómicamente segregados en el cerebro humano [103]. Los algoritmos reportados y especializados en la evaluación de PAC no pueden distinguir entre los diferentes tipos de acoplamientos descritos arriba [120–123, 133, 134]. Por lo tanto, para explicar los mecanismos subyacentes a los patrones de CFC observados en la dinámica oscilatoria, resulta necesario considerar las características del espectro de Fourier de la actividad neuronal analizada.

3.2. Análisis en los modelos de la red BGTC

En este capítulo, se estudia y caracteriza la emergencia de los biomarcadores en modelos de poblaciones neuronales inspirados en modelos de BGTC para la generación de oscilaciones patológicas asociadas con la PD (ver Cap. 2). En el caso general, se proponen condiciones bajo las cuales emergen oscilaciones, acoplamientos inter-frecuencias y cambios en la forma de onda en la dinámica de distintas arquitecturas utilizando herramientas de teoría de sistemas dinámicos. En particular, se caracteriza los biomar-

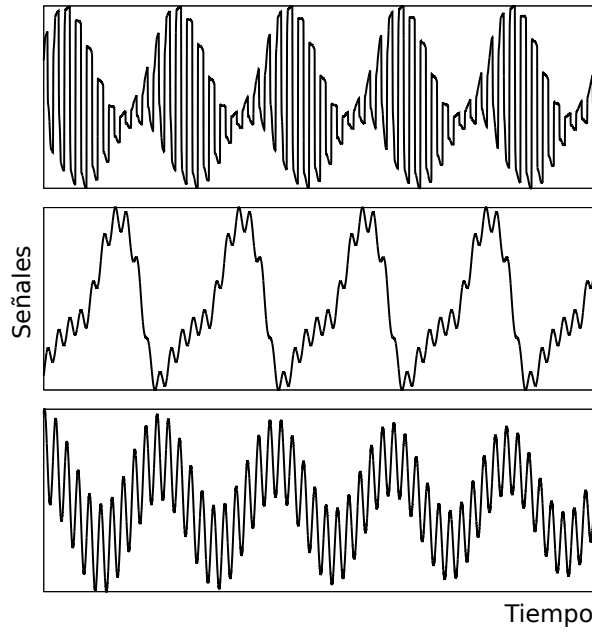


Figura 3.2: Formas de onda que emergen de diferentes mecanismos neuronales fisiológicos. (Superior) La amplitud de la oscilación rápida es modulada por la fase de una oscilación lenta. (Centro) Superposición lineal de una oscilación lenta no sinusoidal y una oscilación rápida. (Inferior) Superposición lineal de dos oscilaciones sinusoidales con diferentes frecuencias.

cadores en el contexto de la estructura de bifurcaciones asociada a la dinámica de las redes analizadas. Como consecuencia, los marcadores observados puede considerarse como huellas digitales de estas bifurcaciones genéricas respaldadas por la interacción entre la dinámica y la estructura de la red, y dicha universalidad es independiente de la naturaleza física del proceso en cuestión. Explotando esta universalidad, se utilizan estas herramientas para investigar la dinámica de otras arquitecturas básicas previamente identificadas como circuitos neuronales biológicamente plausibles [40] (ver Apéndice A).

Para describir y cuantificar el PAC en diferentes condiciones, se caracterizaron las señales que emergen de la dinámica de la red en varios regímenes utilizando la métrica conocida como *Phase Locking Value* (PLV) y el índice de modulación basado en la distancia Kullback-Leibler (KLMI), que son medidas estándar para cuantificar PAC (intensidad y fase de ocurrencia). Además, se presenta una nueva métrica, el *Time Locked Index* (TLI), que cuantifica la presencia de armónicos en el espectro de Fourier de la señal.

El potencial de las herramientas y métodos propuestos se ilustra para una variedad de arquitecturas capaces de producir diferentes tipos de PAC, incluido un modelo de red de los ganglios basales en estado parkinsoniano. Vale la pena señalar que la interpretación de los patrones de CFC observados en la dinámica oscilatoria es un problema relevante y no resuelto que se debate actualmente en la literatura especializada [118, 131, 137]. En este sentido, los resultados aportan valiosa información para esclare-

cer este desafiante tema abierto contribuyendo a una mejor comprensión del mecanismo subyacente a los patrones de PAC. Además, este enfoque también define una herramienta de procesamiento que se puede utilizar para investigar e interpretar patrones de CFC que surgen en datos experimentales de muchas otras áreas de investigación científica.

3.3. Bifurcaciones como mecanismos subyacentes

Como primer paso del análisis propuesto, se caracterizó la estabilidad de las soluciones de las Ecs. 2.1 y 2.2 cerca del estado estacionario en el sistema no lineal con retardo. Para esto, se linealizó el sistema de ecuaciones proponiendo la solución $m_{ij} = \alpha_i + \beta_{ij} \exp(\lambda t)$, para la población i la cual recibe entradas de la población k y proyecta sobre la población j . Se obtuvo que

$$\vec{\alpha} = S(\mathbb{G}^T \vec{\alpha} + \vec{H}), \quad (3.1)$$

y

$$0 = (1 + \lambda \tau_{ij}) \beta_{ij} - \sum_k S'(S^{-1}(\alpha_i)) G_{ki} \exp(-\lambda \Delta_{ki}) \beta_{ki}, \quad (3.2)$$

donde $\vec{\alpha} = (\alpha_i)$, $\vec{H} = (H_i)$, $\mathbb{G}^T = (G_{ij})$. La Ec. 3.1 es un sistema cuyo número de ecuaciones es el número de nodos, mientras que la Ec. 3.2 está conformada por tantas ecuaciones como número de conexiones involucradas. La Ec. 3.1 permite calcular el estado estable (punto fijo), mientras que la Ec. 3.2 se usa para evaluar la estabilidad del estado estacionario. Para parámetros fijos $(\mathbb{G}, \tau, \Delta)$ y entradas constantes \vec{H} , las raíces λ calculadas a partir de la Ec. 3.2 proporcionan información sobre la solución cerca del estado estacionario (Ec. 3.1). Note que estos comentarios son independientes de la arquitectura de la red.

Dado que se consideraron como funciones de transferencia a expresiones del tipo semilineal $S = [I_i - T_i]_+$, se puede usar una aproximación lineal siempre que se cumpla $\alpha_i > 0$ (i.e., condiciones de activación). En caso de no poder asegurar la activación del nodo i ; para esta función de transferencia, se obtiene el factor

$$S'(S^{-1}(\alpha_i)) = \begin{cases} 1 & \alpha_i > 0 \\ 0 & \alpha_i < 0 \end{cases} \quad (3.3)$$

Note que las curvas de bifurcación en el espacio de parámetros dependen fuertemente de la función de transferencia no lineal S , ya que las conexiones sinápticas en la

Ec. 3.2 se multiplican por la derivada de la función de transferencia S' .

Si S es inyectiva y continuamente diferenciable, entonces $G_{ki}^* = S'(S^{-1}(\alpha_i))G_{ki}$ es un cambio de variables de G_{ki} . Esto implica que $\lambda = \lambda(\mathbb{G})$ es una función continua. En otros casos, la función $\lambda(\mathbb{G})$ podría ser discontinua.

3.4. Bifurcación de Hopf como origen de oscilaciones

La principal ventaja de la arquitectura reducida (Fig. 2.3, Ecs. 2.4 y 2.5) es que puede resolverse analíticamente en el estado lineal ($I_i > T_i$). Por lo tanto, para investigar la estabilidad del estado estable lineal, se obtuvo las ecuaciones de la dinámica linealizada alrededor de ese estado y se analizó la ecuación característica para los autovalores λ ,

$$p(\lambda) = (1 + \lambda\tau)(1 + \lambda\mu\tau) - Ge^{-\lambda\Delta} = 0 \quad (3.4)$$

donde $\tau = \tau_1$, $\tau_2 = \mu\tau$, $\Delta = \Delta_1 + \Delta_2$, $G = G_1G_2$.

El estado estable es estable siempre que $\text{Re}(\lambda) < 0$ para todas las soluciones. Es inestable si existe al menos una solución con $\text{Re}(\lambda) > 0$. Si, para esta solución, $\text{Im}(\lambda) = 0$, el sistema sufre una inestabilidad no oscilatoria. Si $\text{Im}(\lambda) \neq 0$, la inestabilidad es una bifurcación de Hopf a una frecuencia $\omega = \text{Im}(\lambda)$. Por lo tanto, la condición al inicio de la inestabilidad oscilatoria viene dada por $p(i\omega) = 0$, o equivalentemente,

$$\tan(\pi - \omega\Delta) = \frac{\omega\tau(1 + \mu)}{1 - \mu(\omega\tau)^2}, \quad (3.5)$$

$$|G|^2 = 1 + (1 + \mu^2)(\omega\tau)^2 + \mu^2(\omega\tau)^4 \quad (3.6)$$

La Fig. 3.3 muestra el diagrama de fase correspondiente a las eficacias sinápticas (G_1 y G_2) del modelo reducido (Fig. 2.3). En cualquier caso, la bifurcación Hopf genera una oscilación con frecuencia $\frac{\omega}{2\pi}$ entorno al punto fijo.

Este mismo análisis se puede aplicar a cualquier arquitectura (e.g., arquitectura de núcleos unidimensionales ó de tres lazos en las Figs. 2.2, 2.4) reemplazando $\lambda = i\omega$ en la Ec. 3.2.

3.5. Mecanismos de los acoplamientos inter-frecuencia

En el contexto general de sistemas dinámicos, y en particular para las redes biológicamente plausibles presentadas en las Figs. 2.4 y A.1, se encontraron varios mecanismos bien definidos que permiten que el sistema sea capaz de oscilar con al menos dos frecuen-

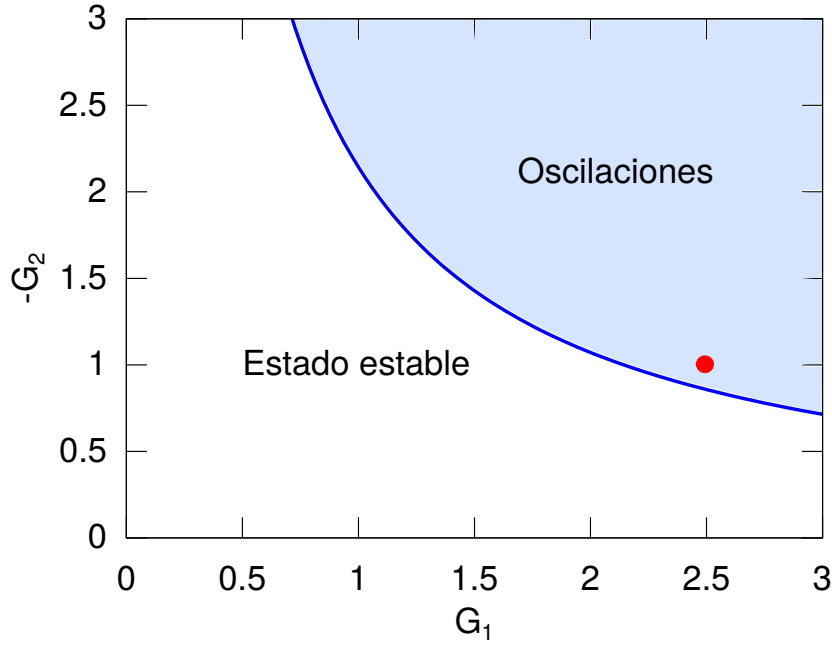


Figura 3.3: Diagrama de fase de la dinámica intrínseca de la arquitectura reducida (Fig. 2.3). Los parámetros G_1 y G_2 corresponden a las ganancias sinápticas de las proyecciones eferentes a las poblaciones N_1 y N_2 , respectivamente. La línea azul corresponde a la bifurcación de Hopf sobre la cual el sistema muestra actividad oscilatoria (área azul). El punto rojo indica los valores de eficacia sináptica usados en las simulaciones del Capítulo 5 (ver Tabla 2.3).

cias diferentes. Esto es una condición necesaria, pero no suficiente, para la aparición de CFC.

Específicamente, se identificaron tres tipos de transiciones por las cuales emergen dos ritmos que oscilan a frecuencias independientes en la dinámica del sistema. El primer mecanismo implica la excitación/inhibición periódica de una población de red (PEI: *Periodic Excitation/Inhibition*) producida por una entrada recibida de otra población perteneciente a la misma red (Figs. 2.4 y A.1b,c) o por una entrada externa (Fig. A.1a). Las otras dos transiciones ocurren en un punto/línea de bifurcación. En el segundo mecanismo, un sistema que exhibe una dinámica oscilatoria sufre una bifurcación secundaria con una frecuencia diferente. Esto se llama bifurcación de Neimark-Sacker, bifurcación de toro o Hopf secundaria (SH). En el tercer mecanismo, un punto fijo pierde estabilidad en conexión con dos pares de autovalores complejos (con diferentes partes imaginarias) que cruzan el eje $\text{Re}(\lambda) = 0$ al mismo tiempo. Esta es una bifurcación de co-dimensión 2 llamada doble Hopf o Hopf-Hopf (HH) [138, 139]. Para considerar en detalle la dinámica cerca de cada una de estas bifurcaciones, se analizaron sus *formas normales*.

Para la bifurcación SH, se analizó el comportamiento de los sistemas de tiempo discreto obtenidos mediante el uso del mapa de Poincaré [139]. Considere el sistema

$$x \mapsto f(x, \alpha) \quad x \in \mathbb{R}^2, \alpha \in \mathbb{R} \quad (3.7)$$

con una función suave f que tiene, para $\alpha = 0$, el punto fijo $x = \mathbf{0}$ con autovalores simples $\lambda_{1,2} = (1 + \beta(\alpha))e^{\pm i\theta(\alpha)}$, $0 < \theta_0 < \pi$. Mediante la introducción de una variable compleja y un nuevo parámetro, el sistema puede transformarse en

$$z \mapsto \lambda(\beta)z + c_1(\beta)z|z|^2. \quad (3.8)$$

Luego, cerca del punto fijo, el mapa (3.7) es localmente conjugado a la forma normal (3.8).

Siguiendo [139], para obtener la forma normal de HH, se consideró un sistema suave que depende de dos parámetros

$$\dot{x} = f(x, \alpha) \quad x \in \mathbb{R}^4, \alpha \in \mathbb{R}^2 \quad (3.9)$$

que tiene, para $\alpha = \mathbf{0}$, el equilibrio $x = \mathbf{0}$ con autovalores

$$\lambda_k(\alpha) = \mu_k(\alpha) \pm i\omega_k(\alpha), \quad k = 1, 2 \quad (3.10)$$

tales que $\mu_k(\mathbf{0}) = 0, \omega_k(\mathbf{0}) > 0$.

Suponga que las condiciones de no degeneración se satisfacen [139]. Entonces, el sistema es suave y localmente equivalente al siguiente sistema polar cerca del origen

$$\begin{cases} \dot{r}_k = r_k(\mu_k + p_k r_k^2 + p_{kj} r_j^2 + s_k r_j^4) + \Phi_k \\ \dot{\phi}_k = \omega_k(\alpha) + \Psi_k, \quad k \neq j \end{cases} \quad (3.11)$$

donde μ_k, p_k, p_{kj} y s_k dependen de α . Además, $\Phi_k = O((r_1^2 + r_2^2)^3)$ y $\Psi_k = O(1)$. Para obtener más detalles sobre ambas bifurcaciones (SH y HH), se remite al lector a las secciones 4.6, 5.3 y 8.6 de [139].

Para identificar el mecanismo que provoca PAC, se analizó la estructura topológica de las señales cerca de las bifurcaciones SH y HH. Primero, considere un ciclo límite estable $\vec{x}_c(t)$ con frecuencia fundamental ω_1 . Este se puede expresar mediante una serie de Fourier

$$\vec{x}_c(t) = \sum_n \vec{a}_n \cos(\omega_1 n t) + \vec{b}_n \sin(\omega_1 n t). \quad (3.12)$$

Esta expresión muestra que \vec{x}_c es una superposición de oscilaciones armónicas, cada una contenida en el plano generado por \vec{a}_n y \vec{b}_n . Sin pérdida de generalidad, considere solo el término fundamental $n = 1$ y $\vec{x}_c \in \mathbb{R}^3$, $\vec{a}_1 = \hat{x}$, $\vec{b}_1 = \hat{y}$.

En cada punto $\vec{x}_c(t)$, es posible definir una base ortonormal $\{\gamma(t), \kappa(t), \eta(t)\}$ donde $\gamma(t)$ es tangente al ciclo límite y $\kappa(t), \eta(t)$ generan el plano ortogonal a $\gamma(t)$, un plano de Poincaré (ver Fig. 3.4).

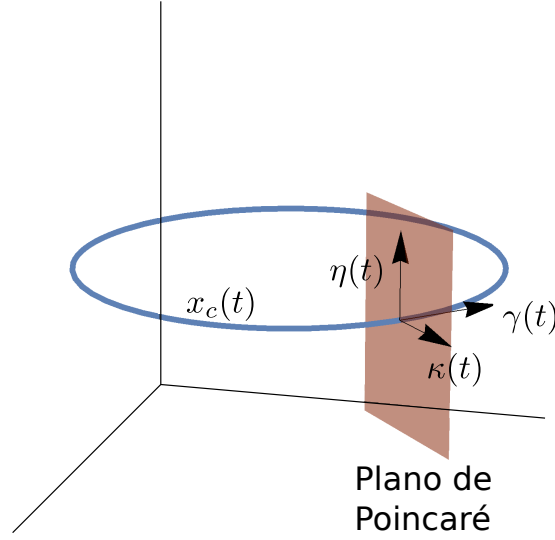


Figura 3.4: Sección de Poincaré para un ciclo límite. En cada punto del ciclo límite $\vec{x}_c(t)$, es posible definir una base ortonormal $\{\gamma(t), \kappa(t), \eta(t)\}$ donde $\gamma(t)$ es tangente al ciclo límite y $\kappa(t), \eta(t)$ generan el plano ortogonal a $\gamma(t)$ denominado plano de Poincaré.

Para el caso propuesto $n = 1$,

$$\begin{aligned}\gamma(t) &= -\sin(\omega_1 t)\hat{x} + \cos(\omega_1 t)\hat{y} \\ \kappa(t) &= \vec{x}_c(t) = \cos(\omega_1 t)\hat{x} + \sin(\omega_1 t)\hat{y} \\ \eta(t) &= \hat{z}.\end{aligned}\tag{3.13}$$

Dado que el ciclo límite es estable, el mapa de Poincaré tiene un punto fijo estable. La bifurcación Hopf secundaria cambia la estabilidad del punto y genera una curva cerrada invariante con frecuencia ω_2 ,

$$\begin{aligned}\vec{x}_{SH}(t) &= \vec{x}_c(t) + \Delta_2(t), \\ \Delta_2(t) &= \delta(\cos(\omega_2 t)\vec{x}_c(t) + \sin(\omega_2 t)\hat{z}).\end{aligned}\tag{3.14}$$

donde $\delta \approx 0$. Note que Δ_2 es una oscilación sinusoidal con frecuencia ω_2 y su plano correspondiente rota con frecuencia ω_1 . En la base canónica, la Ec. 3.14 es equivalente a

$$\begin{aligned}\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} [1 + \delta \cos(\phi_2)] \cos(\phi_1) \\ [1 + \delta \cos(\phi_2)] \sin(\phi_1) \\ \delta \sin(\phi_2) \end{pmatrix}, \\ \phi_1 &= \omega_1 t, \\ \phi_2 &= \omega_2 t.\end{aligned}\tag{3.15}$$

La Ec. 3.15 indica que \vec{x}_{SH} está contenido en un toro 2-dimensional (panel superior

izquierdo de la Fig. 3.5). La proyección de \vec{x}_{SH} en el plano (x, y) se muestra en la Fig. 3.5 centro-izquierda. También, se grafica una componente (señal x) como función del tiempo en el panel inferior izquierdo de la Fig. 3.5.

A diferencia a SH, HH es una bifurcación de un punto fijo del sistema dinámico. El equilibrio crítico tiene dos pares de autovalores imaginarios puro. Cerca del punto de bifurcación, la solución lineal es

$$\begin{aligned} \vec{x}_{HH}(t) = & \vec{a}_1 \cos(\omega_1 t) + \vec{b}_1 \sin(\omega_1 t) \\ & + \vec{a}_2 \cos(\omega_2 t) + \vec{b}_2 \sin(\omega_2 t). \end{aligned} \quad (3.16)$$

Teniendo en cuenta que cada componente armónica pertenece a un plano diferente, un ejemplo de la descomposición en Fourier presentada en la Ec. 3.16 es

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} \cos(\phi_1) \\ \sin(\phi_1) \\ 0 \end{pmatrix} + \delta \begin{pmatrix} \cos(\phi_2) \\ \cos(\phi_2) \\ \sin(\phi_2) \end{pmatrix}, \quad \delta \in \mathbb{R}. \\ \phi_1 &= \omega_1 t, \\ \phi_2 &= \omega_2 t. \end{aligned} \quad (3.17)$$

El primer termino del lado derecho de la Ec. 3.17 está contenido en el plano (x, y) , mientras que el segundo termino pertenece al plano generado por $(1, 1, 0)$ y \hat{z} . La Ec. 3.17 es una parametrización de una superficie con forma de un toroide colapsado en dos regiones radialmente opuesta (panel superior derecho de la Fig. 3.5). Este efecto se puede entender observando los planos de oscilación. En el caso HH, ambos planos de oscilación, correspondientes a ω_1 y ω_2 , están fijos. El plano asociado a ω_2 se denota π . Mientras que los planos son constantes, hay dos regiones donde π es tangente a la trayectoria del ciclo límite correspondiente a ω_1 (ver Fig. 3.5 centro-derecha). Contrariamente, en la bifurcación SH el plano π rota en la dirección del ciclo límite (ω_1), siendo siempre perpendicular a su trayectoria ($\vec{x}_c(t)$), como se muestra en la Fig. 3.5 centro-izquierda.

Es importante destacar que el análisis de la dinámica del sistema permite identificar estructuras de bifurcación específicas como los mecanismos subyacentes que satisfacen la condición suficiente para producir PAC. El análisis propuesto es útil para determinar el comportamiento del sistema (paneles superiores de la Fig. 3.5) y las diferencias estructurales entre las señales resultantes que se muestran en los paneles inferiores de la Fig. 3.5. Específicamente, cerca de la bifurcación SH, la solución corresponde a una trayectoria en un toro invariante bidimensional (panel superior izquierdo Fig. 3.5) y la proyección unidimensional x exhibe la estructura completa del patrón de PAC, i.e., la oscilación lenta moduladora $\cos(\omega_1 t)$ superpuesta a la oscilación rápida modulada en amplitud $\cos(\omega_1 t) \cos(\omega_2 t)$ (panel inferior izquierdo de la Fig. 3.5). Por otro lado,

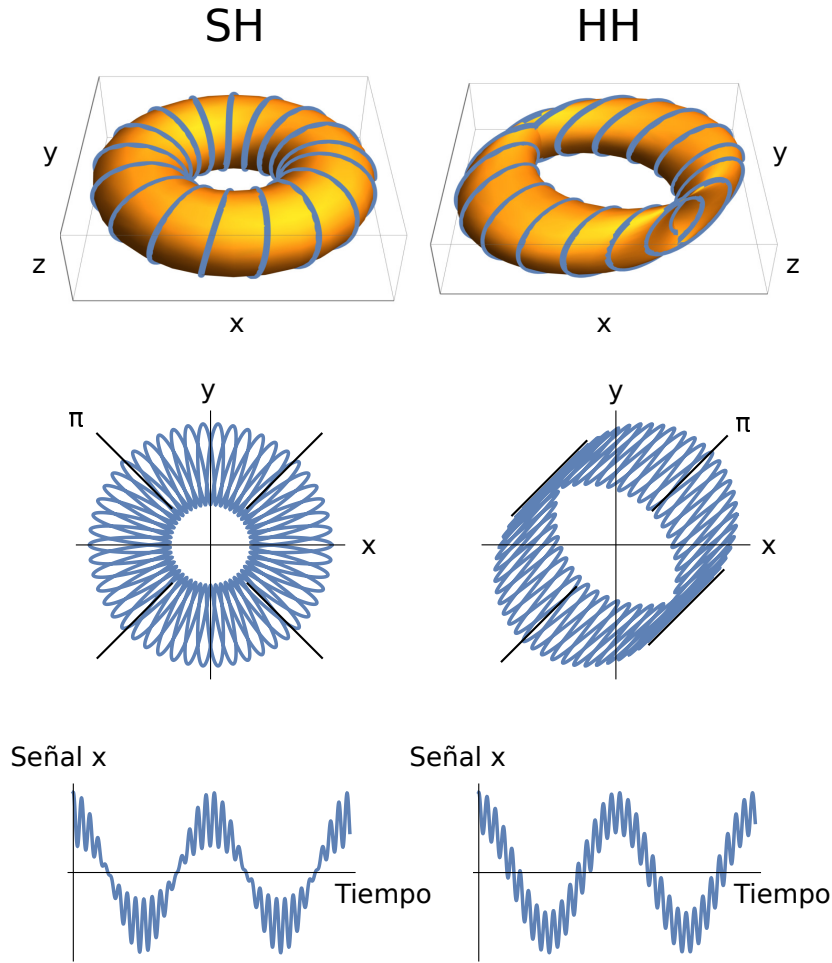


Figura 3.5: Estructura de bifurcación. Los paneles izquierdo y derecho corresponden a las bifurcaciones Hopf secundaria (SH) y Hopf-Hopf (HH), respectivamente. (Superior) Representación en el espacio de fase (x, y, z) . (Centro) Proyección en el plano (x, y) . (Inferior) Señal x como función del tiempo.

HH produce una superposición lineal de la dinámica oscilatoria lenta y rápida y no se produce un acoplamiento inter-frecuencia (panel inferior derecho de la Fig. 3.5). En este caso, la solución completa está contenida en una superficie que no es topológicamente equivalente a un toro (panel superior derecho de la Fig. 3.5).

Vale la pena señalar que los métodos tradicionales para la cuantificación de PAC [140] (ver Sección 3.6) no pueden distinguir entre estos mecanismos principalmente debido al hecho de que operan a nivel de señal, i.e., en una sola proyección unidimensional (paneles inferiores de la Fig. 3.5) de la dinámica del sistema intrínsecamente multidimensional (paneles superiores de la Fig. 3.5).

Es importante tener en cuenta que en este análisis la frecuencia lenta puede ser ω_1 o ω_2 . En el caso de la Fig. 3.5, el ritmo oscilatorio rápido corresponde a ω_2 . En la Sección 3.8 también se muestra el caso opuesto.

3.6. Métricas tradicionales de CFC

En esta sección, se presentan dos estimadores no paramétricos para describir PAC en las diferentes configuraciones del sistema. Mientras que el Índice de Modulación (KLMI) especifica solo la intensidad de acoplamiento, el *Phase Locking Value* (PLV) especifica la intensidad y la fase de aparición de PAC.

Phase Locking Value (PLV)

Phase Locking Value (PLV) cuantifica la sincronización de fase entre dos señales de banda estrecha (i.e., se considera que el ancho de banda es mucho menor a la frecuencia central) [141]. Considere una señal $x(t)$, la cual ha sido filtrada en dos bandas de frecuencia x_{LF} y x_{HF} . El estimador de PLV se define como

$$\text{PLV} = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \exp(i\Delta\phi(t)) \quad (3.18)$$

donde N es el número de muestras de la señal, $\Delta\phi = \phi(x_{LF}) - \phi(A(x_{HF}))$. Las funciones $\phi(x)$ y $A(x)$ son la fase y envolvente de amplitud de una señal x obtenidas usando la transformada de Hilbert $\mathcal{H}(x)$ (ver el Capítulo 14 de [142]),

$$\begin{aligned} A(x)(t) &= \sqrt{x^2(t) + \mathcal{H}^2(x)(t)}, \\ \phi(x)(t) &= \arctan \left[\frac{\mathcal{H}(x)(t)}{x(t)} \right]. \end{aligned} \quad (3.19)$$

El módulo del PLV toma valores en el rango $[0,1]$, donde 0 refleja el caso donde no hay coherencia de fase (para un número de muestras N suficientemente grande) y 1 cuando la fase relativa entre las señales x_{LF} y $A(x_{HF})$ es constante a lo largo del tiempo. Así, valores grandes de PLV ($|\text{PLV}| \approx 1$) son obtenidos en los casos en los cuales la envolvente de amplitud de la señal de alta frecuencia (HF) oscila con una frecuencia igual (o múltiplo entero) de la frecuencia correspondiente a la componente de baja frecuencia (LF) [143].

Índice de modulación Kullback-Leibler (KLMI)

El índice de modulación basado en la distancia Kullback-Leibler (KLMI) es una métrica de PAC no paramétrica la cual ha sido propuesta en la literatura especializada como métrica para evaluar el acoplamiento fase-amplitud entre dos bandas de frecuencia [94, 140, 144]. Siguiendo a [140], se describe a continuación el cálculo del KLMI.

La existencia de acoplamiento fase-amplitud se caracteriza por una desviación de la distribución de amplitud P de la uniformidad en un histograma de amplitud de fase.

La distribución de los valores de amplitud en función de los valores de fase puede ser evaluada mediante una adaptación de la distancia Kullback-Leibler (KL), la cual es una métrica que se usa ampliamente en estadística y en teoría de la información para cuantificar la diferencia entre dos distribuciones [145].

KLMI está definido como

$$\text{KLMI} = \frac{D_{KL}(P, U)}{\log(N)} = 1 + \frac{\sum_{j=1}^N P(j) \log(P(j))}{\log N} \quad (3.20)$$

$$P(j) = \frac{\langle A_{HF} \rangle_{\phi_{LF}}(j)}{\sum_{k=1}^{N_b} \langle A_{HF} \rangle_{\phi_{LF}}(k)}, \quad (3.21)$$

donde U es la distribución uniforme y $P(j)$ indica la amplitud media normalizada de la señal de alta frecuencia cuando la fase de la baja frecuencia toma valores dentro del *bin* j ($\langle A_{HF} \rangle_{\phi_{LF}}(j)$). Note que la constante de normalización es la suma de las amplitudes medias sobre los N_b *bins* de la fase en el histograma.

Observe que $\log N$ es el valor máximo posible de la entropía correspondiente a la distribución uniforme. Aplicando el factor de normalización $\log N$ a los valores de la distancia $D_{KL}(P, U)$ entre la distribución de amplitud P y la distribución uniforme U , se obtiene valores de KLMI en el rango $[0,1]$.

Por lo tanto, si los valores de la envolvente de amplitud de la señal de alta frecuencia se distribuyen uniformemente sobre las fases de la señal de baja frecuencia, se obtiene $\text{KLMI} = 0$; mientras que si P se desvía de U , el estimador KLMI aumenta.

3.7. Contenido armónico

La caracterización del contenido armónico en registros de la actividad cerebral es importante dado que la dinámica que emerge de la interacción entre dos procesos neuronales oscilatorios con frecuencias independientes y una dinámica oscilatoria no sinusoidal producida por un único oscilador neuronal, dan lugar a estructuras similares en sus correspondientes espectros de Fourier. En particular, los algoritmos tradicionales para la cuantificación de PAC (e.g., PLV, KLMI) no son capaces de distinguir los escenarios mencionados anteriormente, e informan niveles significativos de PAC en ambos casos. En este punto, cabe destacar la siguiente clasificación. Cuando las métricas de PAC (e.g., PLV, KLMI) aumentan concurrentemente con alguna métrica de armonicidad en función del algún parámetro de interés, diremos que el patrón observado es PAC *armónico*; en caso contrario, PAC *no armónico*.

3.7.1. Algoritmo para la detección de formas ondas no sinusoidales: *Time Locked Index* (TLI)

En el marco de esta tesis se desarrolló una novedosa herramienta de procesamiento, denominada *Time Locked Index* (TLI), para cuantificar eficientemente el contenido armónico de las señales. Utilizando esta información junto a las métricas de acoplamiento inter-frecuencia (e.g., KLMI, PLV), es posible caracterizar el patrón de PAC observado en la dinámica en relación con la estructura de bifurcación subyacente. En el algoritmo TLI, se implementan promedios de ventanas temporales alineadas en tiempo (promedios sincronizados) para explotar la coherencia de fase que caracteriza las series temporales constituidas por componentes espectrales armónicas. Los siguientes pasos describen el procedimiento para calcular TLI (ver Fig. 3.6),

1. La señal de entrada x se filtra en las bandas de baja (LF) y alta (HF) frecuencia que se desean analizar, generando las series temporales x_{LF} y x_{HF} , respectivamente.

Luego, se aplica una normalización de tipo *z-score* sobre las señales x_{LF} y x_{HF} , obteniendo señales con valor medio nulo y desviación estándar unitaria.

2. Los instantes de tiempo correspondientes a la máxima amplitud de ambas series temporales, x_{LF} y x_{HF} , se identifican en cada período de la banda de baja frecuencia (T_{LF}). Estos valores de tiempo correspondientes a los máximos locales (dentro de una ventana temporal de longitud T_{LF}) obtenidos a partir de las señales x_{LF} y x_{HF} se guardan en los vectores de tiempo t_{LF} (triángulos rojos en la Fig. 3.6) y t_{HF} (triángulos verde en la Fig. 3.6), respectivamente.

3. De la serie temporal x_{HF} se extraen las *epochs* $E_{HF}^{t_{HF}}$ con una longitud igual a un período de la banda de frecuencia más baja (T_{LF}) y centrada en los máximos locales de oscilación rápida (t_{HF}).

Estas *epochs* se promedian para producir una sola $\langle E_{HF}^{t_{HF}} \rangle$. Es importante tener en cuenta que este último es un promedio sincronizado en tiempo (*time-locked*) debido al hecho de que todas las *epochs* $E_{HF}^{t_{HF}}$ están centradas en los instantes de tiempo t_{HF} .

4. De la serie temporal x_{HF} se extraen las *epochs* $E_{HF}^{t_{LF}}$ con una longitud igual a un período de la banda de frecuencia más baja (T_{LF}) y centrada en los máximos locales de oscilación lenta (t_{LF}).

Estas *epochs* se promedian para producir una sola $\langle E_{HF}^{t_{LF}} \rangle$. Es importante tener en cuenta que este último es un promedio sincronizado en tiempo (*time-locked*) debido al hecho de que todas las *epochs* $E_{HF}^{t_{LF}}$ están centradas en los instantes de tiempo t_{LF} .

5. Finalmente, el TLI se calcula de la siguiente manera,

$$\text{TLI} = \frac{\max(< E_{HF}^{t_{LF}} >) - \min(< E_{HF}^{t_{LF}} >)}{\max(< E_{HF}^{t_{HF}} >) - \min(< E_{HF}^{t_{HF}} >)}. \quad (3.22)$$

En el caso de que las series temporales x_{LF} y x_{HF} estén predominantemente constituidas por componentes espectrales armónicas, las oscilaciones rápidas y lentas en el dominio del tiempo se caracterizan por un alto grado de coherencia de fase. Como consecuencia, la amplitud de $< E_{HF}^{t_{LF}} >$ resulta comparable a la de $< E_{HF}^{t_{HF}} >$ y así se obtiene $\text{TLI} \approx 1$. Por otro lado, si las series temporales x_{LF} y x_{HF} están constituidas por componentes espectrales no armónicas, las oscilaciones rápidas y lentas no poseen coherencia de fase. Por lo tanto, la amplitud de $< E_{HF}^{t_{LF}} >$ se promedia a cero y se obtiene $\text{TLI} \approx 0$ para un número suficientemente grande de muestras (ver Fig. 3.6).

Cabe destacar que la sincronización de fase entre las series temporales filtradas (x_{LF} y x_{HF}) se puede evaluar utilizando la métrica PLV; sin embargo, el algoritmo TLI tiene dos ventajas significativas: 1) El algoritmo TLI no requiere conocer la relación armónica entre las dos bandas de frecuencia de interés. Por otro lado, en el cálculo del PLV se necesita conocer esta relación armónica, *a priori*, para evaluar el acoplamiento fase-fase [146]. 2) El TLI es robusto frente a las variaciones del ancho de banda de los filtros utilizados para obtener las series temporales x_{LF} y x_{HF} . Al operar en el dominio del tiempo, el TLI evalúa de manera confiable el grado de coherencia de fase, incluso en el caso de que se incluyan varias componentes espectrales armónicas dentro del ancho de banda del filtro utilizado para obtener la oscilación rápida x_{HF} .

Un método alternativo para caracterizar la armonicidad de la dinámica del sistema es calcular la dimensión fractal del conjunto invariante correspondiente en el espacio de fase [147]. En este caso, se espera que la dimensión fractal sea menor en el caso de la dinámica oscilatoria que incluye frecuencias relacionadas armónicamente (e incluso conmensurables) respecto al caso de dinámicas constituidas por oscilaciones pertenecientes a bandas de frecuencia no conmensurables. Sin embargo, este método requiere procesar datos en varias dimensiones por lo que es más costoso computacionalmente respecto al algoritmo TLI.

En todos los casos informados en este capítulo, se utilizó la misma configuración para los filtros pasa banda utilizados para calcular las métricas PLV, KLMI y TLI. Además, se agregó ruido gaussiano blanco aditivo a la dinámica obtenida de los modelos de tasa de disparo antes de calcular las métricas PLV, KLMI y TLI. La amplitud del ruido se ajustó al 10 % de la desviación estándar de la serie temporal simulada.

En la siguiente sección, se presenta el análisis de un oscilador no lineal para ilustrar el comportamiento de las medidas que caracterizan el acoplamiento de inter-frecuencia (PLV, KLMI) y la armonicidad (TLI). El código fuente para el cálculo TLI y un ejemplo

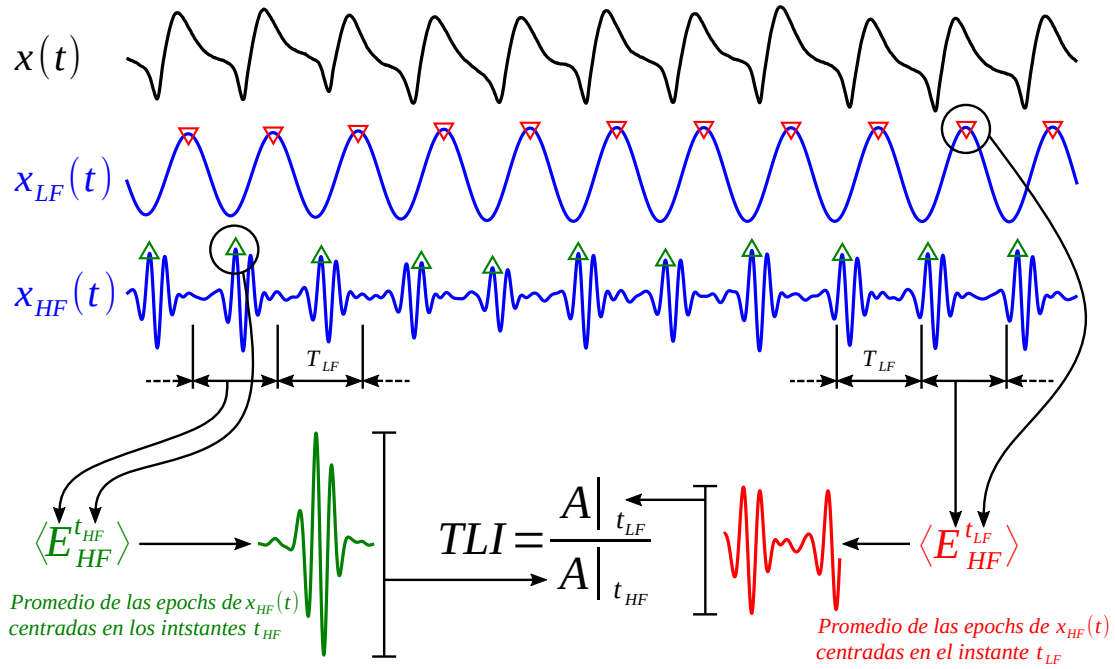


Figura 3.6: Representación esquemática del algoritmo para calcular TLI. Ver descripción del algoritmo en el texto.

de *script* de prueba asociado a los resultados que se muestran en la Sección 3.7.2 están disponibles en <https://github.com/damian-dellavale/Time-Locked-Index/>.

3.7.2. Aplicación de las métricas en el oscilador Van der Pol.

Cualquier oscilador no lineal se puede utilizar como modelo que genere PAC debido a la aparición de oscilaciones no sinusoidales (denominado PAC armónico). Como ejemplo, se consideró un oscilador Van der Pol cuya ecuación viene dada por

$$\ddot{x} - \mu(1 - x^2)\dot{x} + \omega^2 x = 0 \quad (3.23)$$

donde μ es un parámetro escalar que controla la no linealidad y $\omega = 2\pi f$ es la frecuencia angular de oscilación cuando $\mu = 0$. Se fijó $f = 10$ Hz. La Fig. 3.7 muestra los índices que caracterizan el acoplamiento de inter-frecuencia en el oscilador Van der Pol como funciones de $\frac{\mu}{\omega}$.

Para la evaluación de los índices, los filtros pasa banda se configuraron con un ancho de banda de 1-15 Hz (para obtener x_{LF}) y 20-100 Hz (para obtener x_{HF}). El ancho de banda de estos filtros se definió entre las frecuencias para las cuales el filtro presenta una transferencia no nula. El primer filtro incluye la frecuencia fundamental del oscilador para todos los valores explorados del parámetro μ , y el segundo contiene varios armónicos de la frecuencia fundamental. Además, se agregó ruido gaussiano blanco aditivo a la dinámica obtenida del oscilador antes de calcular las métricas PLV, KLMI y TLI.

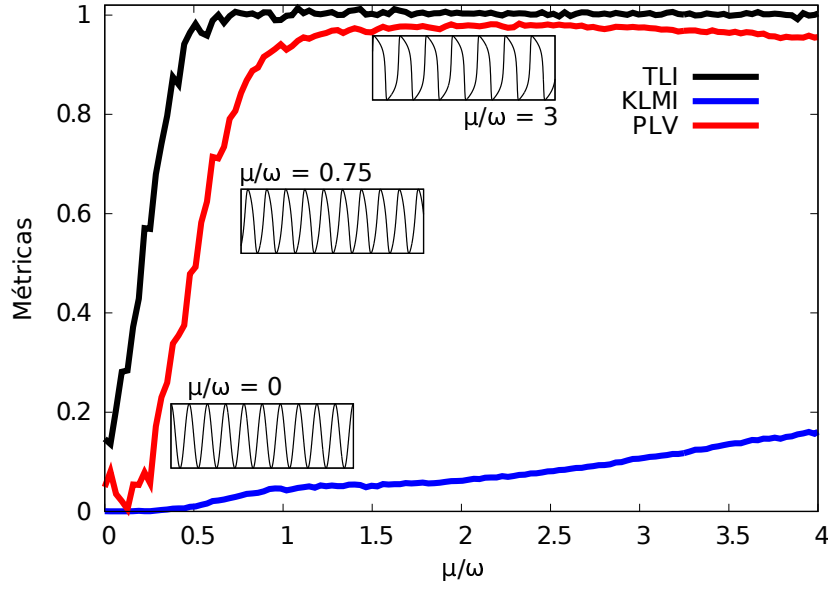


Figura 3.7: Caracterización del acoplamiento inter-frecuencia en el oscilador de Van der Pol. Los estimadores PLV, KLMI y TLI como función de $\frac{\mu}{\omega}$. Todos los índices crecen concurrentemente. Esto muestra que se observa PAC armónico. En los insets, se muestra la solución de la Ec. 3.23 para tres valores de μ .

Es esencial tener en cuenta que, aunque la métrica TLI está limitada en el rango $[0,1]$ y es robusta frente a las variaciones del ancho de banda de los filtros utilizados para extraer series temporales x_{LF} y x_{HF} , el valor mínimo absoluto de TLI obtenido en ausencia de oscilaciones armónicas depende del nivel de ruido de la señal procesada y de la duración de la *epoch*, i.e., el número de períodos de la oscilación de baja frecuencia para implementar el promedio sincronizado en tiempo (*time-locked*). Por lo tanto, el punto clave que indica la presencia de PAC armónico viene dado por el aumento concurrente del TLI con las métricas de PAC (PLV y KLMI) a medida que el parámetro μ aumenta como se muestra en la Fig. 3.7, y no necesariamente por el valor absoluto del TLI. De las señales mostradas en la Fig. 3.7 queda claro la presencia de armónicos asociados a las formas de onda no sinusoidales como consecuencia de los efectos no lineales (μ). Vale la pena señalar que las formas de onda no sinusoidales producidas por el oscilador Van der Pol dan lugar a una distribución de fase bimodal con dos máximos locales en ángulos de fase opuestos. En consecuencia, se calculó el PLV usando la Ec. 3.18 con $\Delta\phi = 2\phi(x_{LF}) - \phi(A(x_{HF}))$. Para una discusión detallada sobre el rendimiento de las métricas PLV y KLMI en el caso de la distribución de fase multimodal, se remite al lector a [140] y [142] (Sec. 19.8, p. 257).

3.8. Acoplamiento inter-frecuencia en modelo BGTC

En esta sección, se muestran los resultados correspondientes al modelo de tres lazos (ver Fig. 2.4) propuesto como representación de la red BGTC. Se analizó el compor-

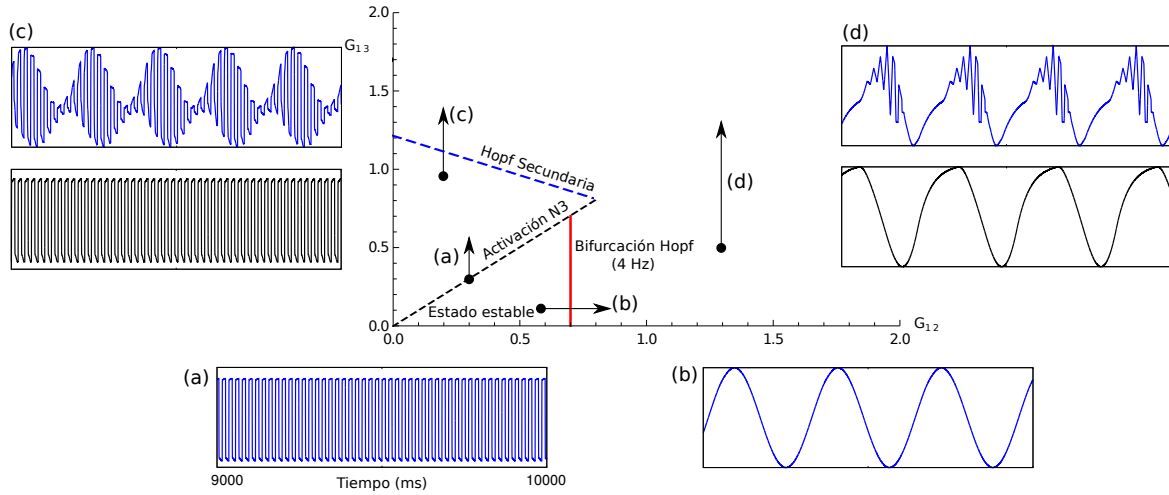


Figura 3.8: Estructura de bifurcación de la red BGTC (Fig. 2.4) en la configuración A. (a) Aparición de una oscilación rápida ($\omega_{FO} \approx 50$ Hz) debida a la activación del nodo N_3 . (b) La bifurcación de Hopf desestabiliza el sistema y una oscilación lenta ($\omega_{SO} \approx 4$ Hz) aparece. (c) En la bifurcación SH, el ciclo límite pierde estabilidad y una nueva oscilación con frecuencia ω_{SO} aparece. d) Si G_{13} crece, en una parte del periodo de la oscilación lenta, hay una superposición con una oscilación rápida. Todos los recuadros muestran la señal I_3 como función del tiempo en el rango de 9000 a 10000 ms.

tamiento del sistema en función de la eficacia sináptica de las conexiones (G_{ij}). En particular, se estudió el efecto de las vías indirectas (G_{13}) e hiperdirectas (G_{12}) en el espacio de parámetros (G_{12}, G_{13}).

Primero, se calcularon los puntos fijos de la dinámica de la red usando la Ec. 3.1

$$\begin{bmatrix} \alpha_1 \\ \alpha_2 \\ \alpha_3 \end{bmatrix} = \frac{1}{D} \begin{bmatrix} H_1(G_s - 1) + H_3 G_{32} G_{21} \\ -H_1(G_{12} + G_{13} G_{32}) - H_3(1 - G_d) G_{32} \\ -H_1(G_{13} + G_{12} G_{23}) - H_3(1 - G_d - G_h) \end{bmatrix} \quad (3.24)$$

donde

$$\begin{aligned} D &= (1 - G_d)(G_s - 1) + G_h + G_i \\ G_d &= G_{11} \\ G_h &= G_{12} G_{21} \\ G_s &= G_{23} G_{32} \\ G_i &= G_{13} G_{32} G_{21}. \end{aligned} \quad (3.25)$$

Se encontró que para $G_{11} < 1$, se cumple $\alpha_1, \alpha_2 > 0$ para todo (G_{12}, G_{13}) . Del mismo modo, la condición de activación para el nodo 3 ($\alpha_3 > 0$) es

$$G_{13} > G_{12} \left(\frac{H_3}{H_1} G_{21} - G_{23} \right) - \frac{H_3}{H_1} (1 - G_d). \quad (3.26)$$

La Ec. 3.26 define dos semiplanos en el espacio de parámetros. En ambos semiplanos, la estabilidad de los puntos fijos está controlada por las raíces de la ecuación

característica $p(\lambda) = 0$ donde

$$p(\lambda) = \begin{cases} \Gamma_1(\lambda) - \Gamma_2(\lambda)G_s e^{-\Delta_s \lambda} - \Gamma_3(\lambda)G_i e^{-\Delta_i \lambda} - \\ \quad \Gamma_4(\lambda)G_h e^{-\Delta_h \lambda}, & \alpha_3 > 0 \\ \Gamma_1(\lambda) - \Gamma_4(\lambda)G_h e^{-\Delta_h \lambda}, & \alpha_3 \leq 0. \end{cases} \quad (3.27)$$

donde

$$\begin{aligned} \Gamma_d(\lambda) &= (1 + \lambda\tau_{11} - G_d e^{-\Delta_d \lambda}), \\ \Gamma_1(\lambda) &= \Gamma_d(\lambda)(1 + \lambda\tau_{12})(1 + \lambda\tau_{13})(1 + \lambda\tau_{21}) \\ &\quad (1 + \lambda\tau_{23})(1 + \lambda\tau_{32}), \\ \Gamma_2(\lambda) &= \Gamma_d(\lambda)(1 + \lambda\tau_{12})(1 + \lambda\tau_{21})(1 + \lambda\tau_{13}), \\ \Gamma_3(\lambda) &= \Gamma_d(\lambda)(1 + \lambda\tau_{12})(1 + \lambda\tau_{23}), \\ \Gamma_4(\lambda) &= \Gamma_d(\lambda)(1 + \lambda\tau_{13})(1 + \lambda\tau_{23})(1 + \lambda\tau_{32}). \end{aligned} \quad (3.28)$$

Las funciones Γ_i dependen solo de las constantes de tiempo τ y G_d . Es importante tener en cuenta que cuando la población N_3 no está activa (i.e., $\alpha_3 \leq 0$), la ecuación de estabilidad (Ec. 3.27) es equivalente a un oscilador único constituido por las poblaciones N_1 y N_2 .

Para ilustrar diferentes escenarios de bifurcación que emergen de la dinámica de red BG-tálamocortical, se utilizaron los valores de los parámetros presentados en la Tabla 2.1 para las configuraciones A y B correspondientes a $G_{23} = -1$ y $G_{23} = -0.7$, respectivamente.

La Fig. 3.8 muestra el diagrama de bifurcación de la red BG-tálamocortical para la configuración A. Para $G_{12} \geq G_{13}$, el nodo N_3 no está activo ($\alpha_3 \leq 0$). En este caso, si G_{12} es suficientemente pequeño ($\lesssim 0.7$), el sistema converge a un estado estable. Esto implica la ausencia de componentes oscilatorias en cualquier señal. Cuando G_{12} aumenta, la red pasa a un estado oscilatorio a través de una bifurcación de Hopf (flecha (b) en la Fig. 3.8). La curva de bifurcación y la frecuencia característica $\omega_{SO} \approx 4$ Hz se determinaron resolviendo la ecuación $p(2\pi i\omega) = 0$ numéricamente. Dado que el nodo N_3 está inactivo, la curva de bifurcación es independiente del valor de G_{13} .

De acuerdo con la Ec. 3.3, en el límite del semiplano (i.e., $G_{12} = G_{13}$), la derivada $S'(x)$ no está definida. Como resultado, hay un par de raíces conjugadas $\lambda = \text{Re}(\lambda) \pm 2\pi i\omega_{FO}$ de modo que $\text{Re}(\lambda)$ es una función discontinua en las eficacias sinápticas. En particular, cuando N_3 se vuelve activo ($\alpha_3 > 0$), $\text{Re}(\lambda)$ cambia su signo desestabilizando el sistema (flecha a en la Fig. 3.8). El resultado de esta transición es la formación de un ciclo límite con frecuencia característica $\omega_{FO} \approx 50$ Hz. Es importante señalar que este mecanismo para generar un ciclo límite no implica una bifurcación de Hopf.

Se analizó la evolución de la dinámica del sistema usando un mapa de Poincaré [139]. Cuando G_{13} aumenta lo suficiente, el ciclo límite (ω_{FO}) se desestabiliza por una bifurcación SH (flecha c en la Fig. 3.8). Esta bifurcación corresponde al caso donde los multiplicadores asociados al ciclo límite (ω_{FO}) en el mapa de Poincaré son complejos y se encuentran en el círculo unitario [139]. Como consecuencia, el punto fijo en el mapa de Poincaré da lugar a una curva invariante cerrada con frecuencia característica $\omega_{SO} \approx 4$ Hz. La formación de la órbita periódica en el plano Poincaré ($I_3 = 0$) se presenta en la Fig. 3.9. En la Fig. 3.9 también se muestra el estado del sistema (I_1, I_2, I_3) durante la transición. El panel (a) en la Fig. 3.9 corresponde a una oscilación de 50 Hz antes de la bifurcación, (b) - (c) son regímenes intermedios y (d) muestra el estado después de la bifurcación SH (ver Fig. 3.8c). En el espacio de fase (I_1, I_2, I_3) que se muestra en la Fig. 3.9, la bifurcación SH genera una trayectoria en un toro invariante bidimensional con dos frecuencias características ω_{FO} y ω_{SO} . Los resultados numéricos mostrados en las Figs. 3.8c y 3.9 reproducen las características de la bifurcación SH determinada analíticamente en las Ecs. 3.7 a 3.15. En particular, cerca del límite de bifurcación, la evolución temporal de las componentes I_1 , I_2 y I_3 exhibe la estructura completa del patrón de PAC, i.e., una oscilación lenta modula la amplitud de una oscilación rápida. La firma espectral correspondiente se verificó mediante un análisis de Fourier (no se muestran los espectros de potencia).

En la Fig. 3.8, la red muestra actividad oscilatoria (ω_{SO}) para $G_{12} > 0.7$ y $G_{13} \approx 0$. Para un valor dado de G_{13} indicado por la flecha (d) en la Fig. 3.8, la población N_3 se activa periódicamente alrededor de la amplitud máxima de la oscilación lenta (ω_{SO}). Como consecuencia, la oscilación rápida (ω_{FO}) emerge alrededor de esa fase particular y permanece en silencio durante el resto del ciclo de oscilación lenta. Este mecanismo que involucra la excitación/inhibición periódica (PEI) de una población de la red, genera un patrón de PAC en la dinámica oscilatoria resultante. En el Apéndice A, se muestra que este tipo de mecanismo también se observa en otra red neuronal biológicamente plausible asociada (Ver Fig. A.1a).

En el caso de la configuración B (ver Tabla 2.1), la condición de activación para el nodo 3 ($\alpha_3 > 0$, Ec. 3.26) se cumple en todo el rango de eficacia sináptica explorado (G_{12}, G_{13}). En la Fig. 3.10, se muestra la estructura de bifurcación correspondiente a esta configuración. De manera similar a los resultados anteriores, cuando G_{12} aumenta, surge una solución periódica (ω_{SO}) a través de una bifurcación de Hopf (punto (b) en la Fig. 3.10). Es importante tener en cuenta que, para valores pequeños de G_{12} , aumentar G_{13} provoca la formación de un ciclo límite (con frecuencia ω_{FO}). Sin embargo, a diferencia de la configuración A, esto no se debe a la activación del nodo N_3 , sino a una bifurcación de Hopf (punto (a) en la Fig. 3.10).

En la Fig. 3.10, el punto de intersección entre las dos curvas Hopf determina una nueva transición llamada bifurcación Hopf-Hopf (punto (c) en la Fig. 3.10). La bi-

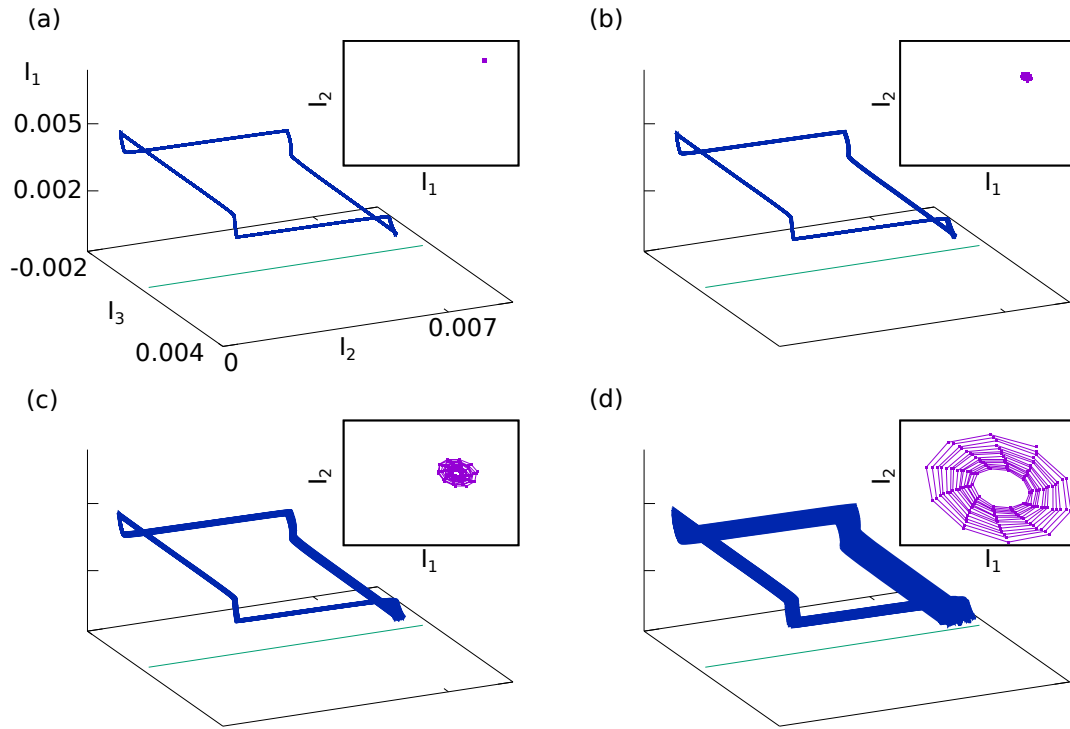


Figura 3.9: Bifurcación Hopf secundaria correspondiente a la flecha (c) en la Fig. 3.8. El comportamiento de una órbita periódica en el espacio (I_1, I_2, I_3) se puede representar en un plano de Poincaré ($I_3 = 0$). (a) El ciclo límite y el punto fijo en el mapa son estables. (b,c) La estabilidad del ciclo límite y punto fijo cambia. En el mapa de Poincaré, esta bifurcación es una versión discreta de Hopf. (d) Se forma un toro invariante. La intersección del toro con el plano de Poincaré corresponde a una curva invariante cerrada. Todos los gráficos tienen la misma escala.

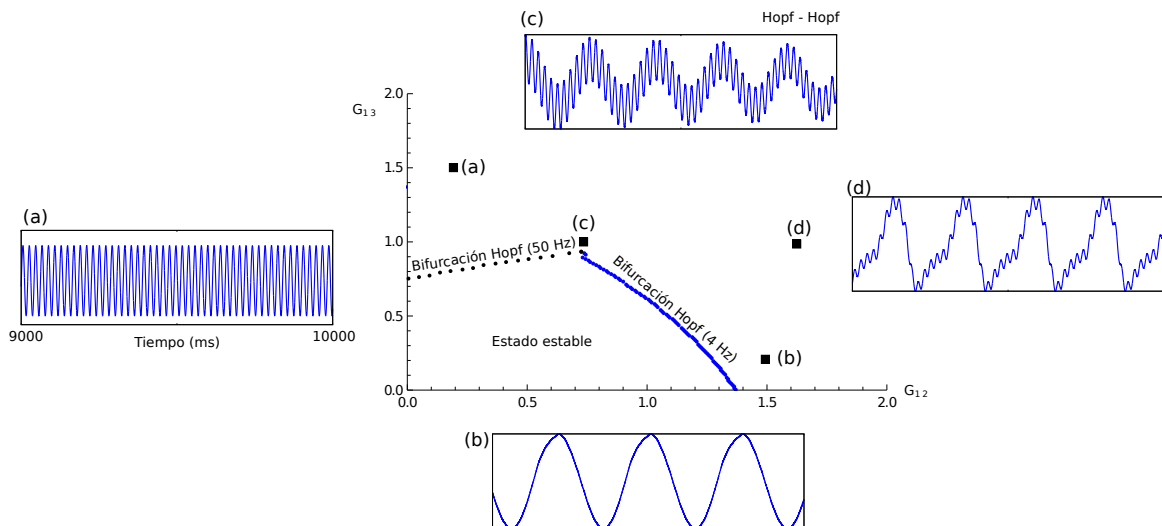


Figura 3.10: Estructura de bifurcación de la red BGTC (Fig. 2.4) en la configuración B. (a) Bifurcación de Hopf correspondiente a oscilaciones rápidas ($\omega_{FO} \approx 50$ Hz). (b) Bifurcación de Hopf correspondiente a oscilaciones lentas ($\omega_{SO} \approx 4$ Hz). (c) La bifurcación Hopf-Hopf ocurre en la intersección de las dos ramas Hopf. La solución es una suma de señales sinusoidales no acopladas. Lejos de la bifurcación, la señal cambia de forma. (d) Los efectos no lineales dan lugar a la aparición de formas de onda no sinusoidales. En todos los recuadros, la señal I_3 se muestra en función del tiempo en el rango de 9000 a 10000 ms.

furcación HH representa la situación en la que dos pares de autovalores conjugados cruzan el eje imaginario al mismo tiempo. La forma normal truncada de la bifurcación HH (Ec. 3.11) indica que la amplitud y las fases de las dos oscilaciones (ω_{SO} , ω_{FO}) están desacopladas. Cerca del punto de transición, se puede aproximar la solución como una superposición de dos oscilaciones sinusoidales $A_{SO} \cos(\omega_{SO}t) + A_{FO} \cos(\omega_{FO}t)$. En general, para los valores de los parámetros (G_{12} , G_{13}) lejos de la bifurcación HH, los efectos no lineales modifican la dinámica dando lugar a la aparición de un alto contenido armónico en las señales observadas (punto (d) en la Fig. 3.10).

Las Figs. 3.11 y 3.12 ilustran el análisis de PAC para la dinámica de la red que se muestra en la Fig. 2.4. En los mapas de color de la Fig. 3.11, se muestra el estimador PLV calculado a partir de la señal I_3 como función de las eficacias sinápticas (G_{12} , G_{13}) para las configuraciones A y B. La escala de colores representa los valores de $|\text{PLV}|$ que van desde 0 (azul) a 1 (rojo). Al calcular el PLV, KLMI y TLI, los filtros pasa banda se configuraron con un ancho de banda de 1-19 Hz (para obtener x_{LF}) y 20-200 Hz (para obtener x_{HF}) que incluyen las frecuencias características $\omega_{SO} \approx 4$ Hz y $\omega_{FO} \approx 50$ Hz, respectivamente. El ancho de banda de estos filtros se definió entre las frecuencias para las cuales el filtro presenta una transferencia no nula. En la Fig. 3.11, las regiones en color blanco representan valores PLV indefinidos correspondientes a la dinámica no oscilatoria (regiones de punto fijo). Por otro lado, en torno a la formación de un ciclo límite, ya sea por la activación del nodo 3 (flecha (a) en la Fig. 3.11) o una bifurcación de Hopf (flecha (b) en la Fig. 3.11), se obtienen valores de PLV pequeños ($|\text{PLV}| < 0.2$) lo cual indica la ausencia de PAC significativo asociado con la aparición de estos mecanismos.

Para ambas configuraciones presentadas en la Fig. 3.11, la bifurcación Hopf secundaria (SH) da lugar a un salto discontinuo en los valores de $|\text{PLV}|$. Por ejemplo, en la región del espacio de parámetros indicada por la flecha (c), el $|\text{PLV}|$ aumenta de 0 a 0.9 cuando el sistema experimenta la bifurcación SH. En contraste, la transición asociada al mecanismo PEI indicado por la flecha (d), se caracteriza por una variación continua de los valores $|\text{PLV}|$. Esto último es consecuencia del aumento continuo de la amplitud de las oscilaciones rápidas intermitentes (ω_{FO}).

Es importante tener en cuenta que cerca de la bifurcación HH (ver panel derecho de la Fig. 3.11), el PLV se anula porque la señal I_3 es la suma de las oscilaciones desacopladas (i.e., sin CFC). En la Fig. 3.11, la región circunscrita por encima de las bifurcaciones de Hopf y por debajo de las bifurcaciones de SH se caracteriza por valores bajos de PLV ($|\text{PLV}| < 0.2$) y una variedad de formas de onda tales como oscilaciones sinusoidales (Fig. 3.10a), suma de oscilaciones desacopladas (Fig. 3.10c) y formas de onda no sinusoidales (Fig. 3.10d).

En el panel derecho de la Fig. 3.11, las líneas blancas discontinuas marcan una bifurcación de Hopf secundaria que ocurre cerca de la bifurcación Hopf-Hopf (HH).

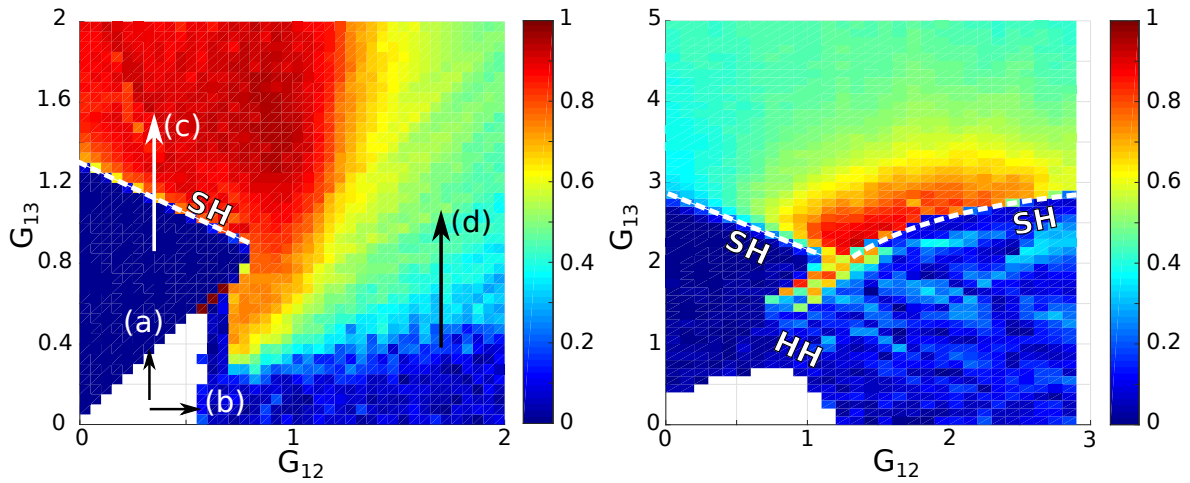


Figura 3.11: Valor absoluto del PLV como una función de las eficacias sinápticas (G_{12} , G_{13}). Los paneles izquierdo y derecho corresponden a las configuraciones A y B de la red BGTC (Fig. 2.4), respectivamente. Las líneas discontinuas marcan la bifurcación Hopf secundaria (SH). Las flechas (a) y (b) indican la formación del ciclo límite a través de la activación o la bifurcación de Hopf, respectivamente. Las flechas (c) y (d) muestran variaciones discontinuas y continuas del PLV, respectivamente. Las regiones blancas corresponden a estados estables. En ambos casos, se calculó el PLV para la señal I_3 .

Este resultado se confirmó utilizando un mapa de Poincaré y es consistente con el análisis de la forma normal truncada de la bifurcación HH presentada en [139]. En la ref. [139] se muestra que un cualquier sistema genérico de cuatro dimensiones que exhibe una bifurcación HH, también tiene curvas de bifurcación SH cerca de este punto de codimensión 2. Cuando el sistema experimenta bifurcaciones de Hopf, aparecen ciclos límites; mientras que cuando experimenta una bifurcación Hopf secundaria, se forman toros bidimensionales invariantes. En un entorno de la bifurcación SH, los toroides existen y son superficies regulares. A medida que los parámetros del sistema se alejan de la curva de bifurcación SH, la superficie pierde regularidad hasta desaparecer.

La Fig. 3.12 muestra el KLMI como función de los parámetros G_{12} y G_{13} de la red BG-tálamocortical (Fig. 2.4) para ambas configuraciones A y B. Es importante destacar que, aunque las métricas PLV y KLMI están destinadas a evaluar PAC, miden diferentes características de las series temporales procesadas. Específicamente, el PLV cuantifica el grado de sincronización de fase entre la oscilación lenta y la envolvente de amplitud de la oscilación rápida (Ecs. 3.18 y 3.19). Por otro lado, el KLMI cuantifica el grado de no uniformidad correspondiente a la distribución de la amplitud de la oscilación rápida sobre los *bins* de fase de la oscilación lenta (Ec. 3.21). Como consecuencia, es posible observar diferencias cuando estas métricas PAC se utilizan para caracterizar la misma dinámica. Aunque ambas métricas informan correctamente una intensidad de PAC significativa por encima de las bifurcaciones de SH donde existe un PAC debido a oscilaciones independientes, también indican una alta intensidad de PAC en regiones del espacio de parámetros caracterizadas por oscilaciones lentas no sinusoidales sin

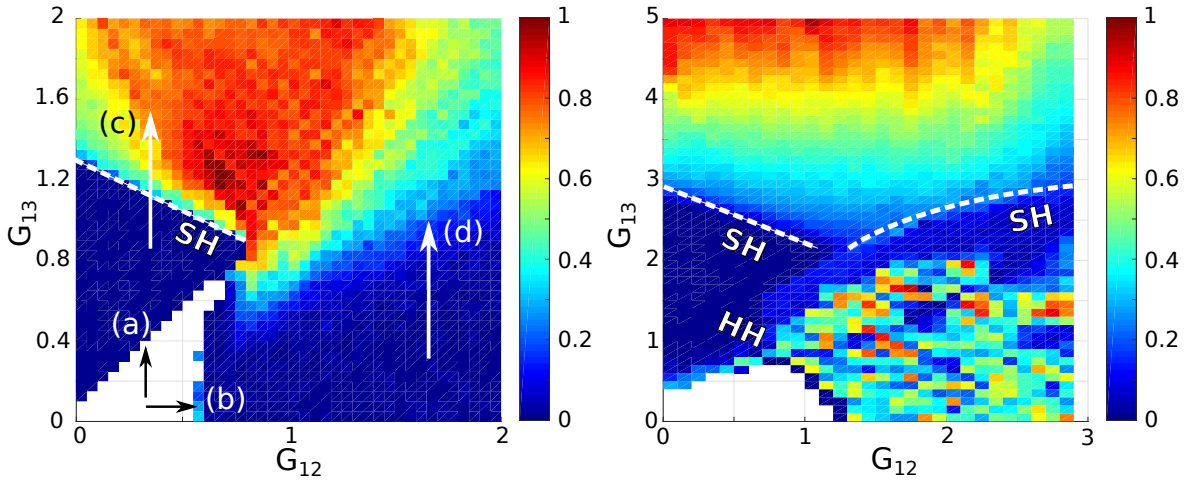


Figura 3.12: Índice de modulación (KLMI) normalizado en función de la eficacia sináptica (G_{12}, G_{13}). Los paneles izquierdo y derecho corresponden a las configuraciones A y B de la red BGTC (Fig. 2.4), respectivamente. Las líneas discontinuas marcan la bifurcación Hopf secundaria (SH). Las flechas (a) y (b) indican la formación del ciclo límite a través de la activación o la bifurcación de Hopf, respectivamente. Las flechas (c) y (d) muestran variaciones discontinuas y continuas del KLMI, respectivamente. En ambos casos, se calculó el KLMI para la señal I_3 . Compare con la Fig. 3.11.

CFC: ($1 < G_{12} < 3$ y $0 < G_{13} < 2$) en el panel derecho de la Fig. 3.12 para KLMI. Vale la pena señalar que las diferencias entre los resultados obtenidos con las métricas PLV y KLMI también dependen del ancho de banda de los filtros pasa banda utilizados para extraer los ritmos lentos y rápidos.

Se caracterizó el grado de armonicidad de la dinámica oscilatoria de la red utilizando el algoritmo de TLI. En la Fig. 3.13, se muestra el TLI como una función de los parámetros (G_{12}, G_{13}) para las configuraciones A y B.

Para la configuración A (panel izquierdo de la Fig. 3.13), la región circunscrita por encima de la activación de la población N_3 y por debajo del límite SH se caracteriza por la presencia de una oscilación rápida que resulta en valores de TLI bajos ($TLI < 0.4$) debido a la ausencia de armónicos de la oscilación lenta (ω_{SO}). Por otro lado, a la derecha de la bifurcación de Hopf (flecha (b) en la Fig. 3.13) y por encima del límite SH (flecha (c) en la Fig. 3.13) se obtienen valores TLI más altos ($TLI > 0.5$) que indica que ambas transiciones provocan oscilaciones lentas no sinusoidales (frecuencia fundamental: ω_{SO}) constituidas por componentes espectrales relacionadas armónicamente (ver cuadros correspondientes en la Fig. 3.8).

En la configuración B (panel derecho de la Fig. 3.13), se observan valores altos de TLI ($TLI \approx 0.5$) cruzando la bifurcación de Hopf a la derecha dado que se formaron oscilaciones lentas no sinusoidales (frecuencia fundamental: ω_{SO}). También se observan valores altos de TLI ($TLI > 0.5$) en algunas regiones por encima de los límites SH para la configuración B.

El análisis de la intensidad de PAC (mapa PLV en la Fig. 3.11 y mapa KLMI

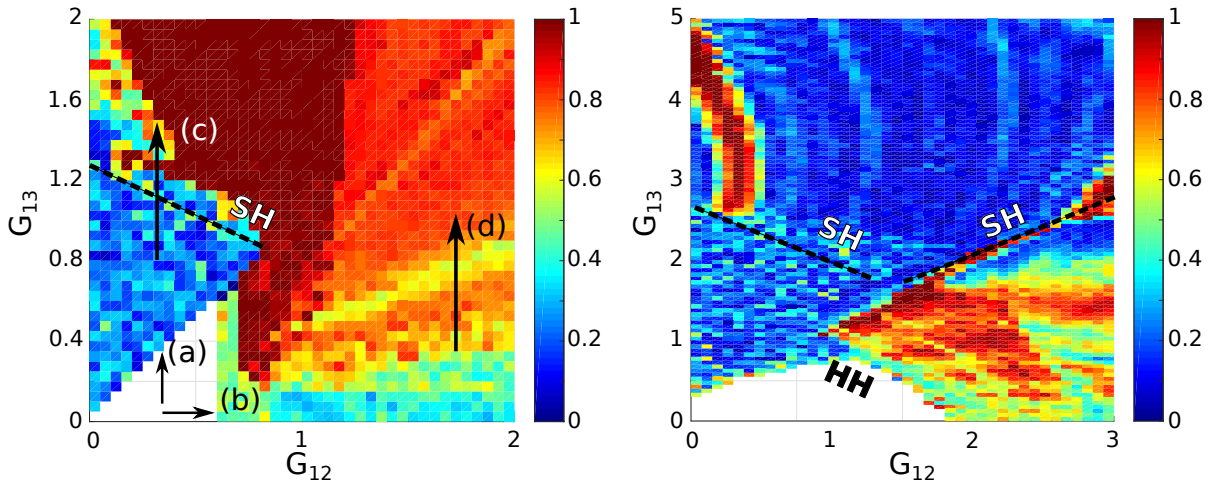


Figura 3.13: *Time Locked Index* (TLI) como función de las eficacias sinápticas (G_{12} , G_{13}). Los paneles izquierdo y derecho corresponden a las configuraciones A y B de la red BGTC (Fig. 2.4), respectivamente. Las líneas discontinuas marcan la bifurcación Hopf secundaria (SH). Las flechas (a) y (b) indican la formación del ciclo límite a través de la activación o la bifurcación de Hopf, respectivamente. Las flechas (c) y (d) muestran variaciones discontinuas y continuas del TLI, respectivamente. Las regiones blancas corresponden a estados estables. En ambos casos, se calculó el TLI para la señal I_3 .

en la Fig. 3.12) y de la armonicidad de las oscilaciones lentas (mapa TLI en la Fig. 3.13) demuestra que las oscilaciones acopladas con frecuencias independientes y las oscilaciones lentas no sinusoidales constituidas por componentes espectrales relacionadas armónicamente producen valores significativos de PLV y KLMI y son indistinguibles para los algoritmos tradicionales de PAC. Es importante destacar que, en la mayoría de las regiones del espacio de parámetros donde se observa PAC de frecuencias independientes, también se observa la presencia de armónicos de las oscilaciones lentas (PAC armónico). La métrica TLI revela la presencia de los componentes espectrales relacionadas armónicamente en estas regiones del espacio de parámetros como se muestra en la Fig. 3.13. En este punto, cabe notar que la clasificación de PAC según el nivel de armonicidad (PAC armónico vs. PAC no armónico), no da información completa sobre el mecanismo de emergencia de PAC. Una clasificación del PAC según el mecanismo de emergencia puede ser la siguiente: cuando el patrón de PAC surge de la interacción de oscilaciones independientes, diremos PAC *verdadero*; en caso contrario, PAC *espurio*. Por ejemplo, el patrón observado en la bifurcación SH corresponde a PAC *verdadero*.

En la Fig. 3.14 se muestra la conexión entre el PAC observado en la dinámica oscilatoria y la estructura de bifurcación subyacente para el modelo de red BG-tálamo-cortical por medio de proyecciones de la dinámica multidimensional. Los paneles izquierdo y derecho corresponden a las bifurcaciones SH y HH, respectivamente. Los cuadros superiores muestran la solución del sistema en el espacio (I_1, I_2, I_3) . En los cuadros del medio, se proyectó la señal en un plano. En los gráficos inferiores, la proyección unidimensional correspondiente a las señales I_3 se muestra como funciones del

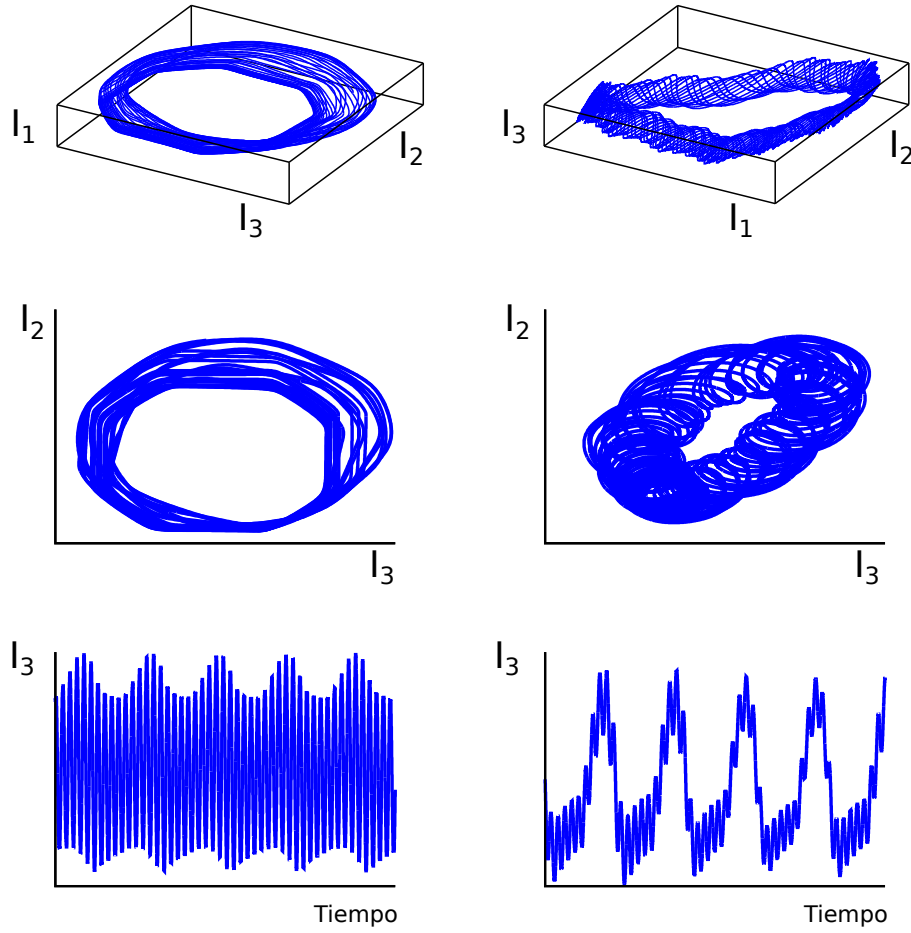


Figura 3.14: Resultados de la simulación para la configuración B de la red BGTC (Fig. 2.4). Los paneles izquierdo y derecho corresponden a señales cercanas a las bifurcaciones Hopf secundaria (SH) y Hopf-Hopf (HH), respectivamente. (Superior) Representación en el espacio (I_1, I_2, I_3) . (Centro) Proyección en un plano (I_3, I_2) . (Inferior) Señal I_3 en función del tiempo. En el espacio de parámetros (G_{12}, G_{13}) (ver Figs. 3.11 y 3.13), los paneles izquierdo y derecho están asociados con los puntos $(1.5, 2.5)$ y $(1.5, 1.5)$, respectivamente.

tiempo.

Se encontró que la dinámica oscilatoria no sinusoidal constituida por la superposición lineal de oscilaciones no acopladas (bifurcación HH, panel superior derecho de la Fig. 3.5, Fig. 3.10c) o componentes espectrales relacionadas armónicamente debidas a efectos no lineales (panel derecho de la Fig. 3.14, Fig. 3.10d) comparten una estructura común en la representación en el espacio de fase: la forma geométrica del conjunto invariante viene dada por un toroide, donde dos regiones radialmente opuestas colapsan. Este comportamiento puede entenderse utilizando las Ecs. 3.12 y 3.16. Es decir, la señal no sinusoidal tiene al menos un término armónico $\omega' = \omega_1 n$ agregado a la oscilación ω_1 (ver Ec. 3.12). En este caso, la expresión resultante es equivalente a la Ec. 3.16 con $\omega_2 = \omega'$, donde cada oscilación pertenece a planos fijos. Este último, a su vez, produce la superficie invariante en forma de toro colapsada en dos regiones radialmente opuestas.

Por el contrario, se encontró que los mecanismos de bifurcación SH y PEI producen

PAC verdadero y se caracterizan por conjuntos invariantes dados por un toro (panel superior izquierdo en las Figs. 3.5 y 3.14) y una trayectoria cerrada (ciclo límite de la oscilación lenta) entrelazada con un “golpe” producido por las órbitas de la oscilación rápida intermitente (datos no mostrados), respectivamente.

Por lo tanto, los resultados muestran que los mecanismos que provocan patrones de PAC verdadero y espurio están asociados a conjuntos invariantes que no son topológicamente equivalentes. Esto sugiere que la topología de los conjuntos invariantes podrían usarse como una herramienta para identificar los mecanismos subyacentes asociados al fenómeno PAC. De esta forma, sería posible discriminar los diferentes tipos de patrones de PAC observados en la dinámica oscilatoria, los cuales son indistinguibles para los algoritmos tradicionales de CFC.

3.9. Discusión

El acoplamiento inter-frecuencia (CFC) es un fenómeno que se ha observado en una variedad de dominios físicos [76–86]. En particular, el acoplamiento fase-amplitud (PAC) desempeña un papel importante en varios procesos neuronales [40, 87–119]; sin embargo, los mecanismos subyacentes a la aparición de PAC han sido poco explorados en este contexto. Además, los patrones de CFC podrían surgir de la actividad neuronal oscilatoria debida a la presencia de bandas de frecuencia independientes o formas de onda no sinusoidales caracterizadas por la presencia de componentes armónicas. Los algoritmos tradicionales para evaluar PAC (e.g., PLV, KLMI) [140] no pueden distinguir entre estos dos tipos de acoplamiento, informando niveles significativos de PAC incluso en ausencia de bandas de frecuencia independientes [120–123, 133, 134]. Este último es un problema abierto ya que se ha demostrado experimentalmente que la actividad cerebral sinusoidal y no sinusoidal producen PAC; sin embargo, reflejan dos mecanismos neuronales fisiológicos distintos que están anatómicamente segregados en el cerebro humano [103].

En este capítulo, se determinaron condiciones suficientes bajo las cuales CFC emerge en la dinámica de un sistema como una consecuencia de estructuras de bifurcación específicas. Para esto, se utilizaron herramientas analíticas y numéricas de la teoría de sistemas dinámicos para analizar las redes biológicamente plausibles que se muestran en las Figs. 2.4 y A.1. El modelo de la Fig. A.1a se ha planteado en el contexto del procesamiento visual, donde un oscilador conformado por interneuronas y neuronas piramidales responde a la actividad visual registrada experimentalmente en el tálamo [148]. La red en la Fig. A.1b se ha propuesto para modelar la percepción del habla en la corteza auditiva utilizando dos subpoblaciones separadas y responsables de la generación de frecuencias independientes [149]. La arquitectura de la Fig. A.1c se utilizó para modelar oscilaciones θ - γ acopladas en el hipocampo, las cuales eran generadas por

dos subpoblaciones interconectadas con distintos tiempos de decaimiento GABA [150]. En otro contexto, la arquitectura de la Fig. A.1c también se utilizó para interpretar la dinámica de los potenciales de campo local registrados a partir de *slices* corticales *in vitro* [151]. El modelo de la Fig. A.1d se ha propuesto para explicar la aparición de oscilaciones $\theta - \gamma$ acopladas en el hipocampo, donde una población común está acoplada a células de disparo rápido (*fast-spiking*) y células *oriens-lacunosum*/moleculares [152]. Los principales resultados obtenidos a través del análisis de bifurcación de estas redes se presentan en el Apéndice A. Vale la pena señalar que el modelo de la red BG-tálamo-cortical propuesto (ver Fig. 2.4) se obtuvo mediante la fusión de núcleos adyacentes de la arquitectura completa y resulta ser una combinación de estas estructuras canónicas (Figs. A.1a-d).

En la teoría de los sistemas dinámicos, una bifurcación ocurre cuando un pequeño cambio en los valores de los parámetros de un sistema provoca un cambio repentino “cualitativo” en su comportamiento. En las arquitecturas de red que se muestran en la Figs. 2.4 y A.1, se observaron tres bifurcaciones diferentes asociadas a la aparición de dinámicas oscilatorias: Hopf (H), Hopf-Hopf (HH) y Hopf secundaria (SH). La bifurcación de Hopf causa que un punto fijo pierda estabilidad dando lugar a la emergencia de un ciclo límite con amplitud pequeña. Esto provoca la aparición de una frecuencia de oscilación particular (ver Figs. 3.8, 3.10 y el Apéndice A). La bifurcación HH corresponde a un punto crítico en una familia de ecuaciones diferenciales autónomas con dos parámetros en la que surgen simultáneamente dos pares de autovalores puramente imaginarios (Ec. 3.10). El punto de bifurcación en el plano de parámetros se encuentra en una intersección transversal de dos curvas de bifurcación de Hopf (Fig. 3.10). En sistemas de tiempo discreto (mapas), la bifurcación de Neimark-Sacker (NS) se refiere al surgimiento de una curva invariante cerrada desde un punto fijo. Esto se debe al cambio de estabilidad del punto fijo a través de un par de autovalores complejos con módulo uno. En otras palabras, la bifurcación NS es una versión discreta de la bifurcación de Hopf (Ec. 3.8). La característica esencial de una bifurcación SH es la ocurrencia de una bifurcación NS en el mapa de Poincaré y la aparición de un toro bidimensional invariante en el sistema completo (Figs. 3.5 y 3.9). Es importante destacar que la bifurcación SH siempre está presente cerca de una bifurcación HH (panel derecho en la Fig. 3.11) [139].

Para describir el PAC en las diferentes condiciones, se caracterizó las señales que emergen de la dinámica de la población en diferentes regímenes utilizando el *Phase Locking Value* (PLV) y el índice de modulación basado en la distancia Kullback-Leibler (KLMI). Además, se introdujo una nueva métrica, el *Time Locked Index* (TLI), que cuantifica la presencia de componentes armónicas en el espectro de potencia de las series temporales. El análisis teórico presentado aquí explota estas métricas para demostrar que los patrones de PAC emergen como consecuencia de bifurcaciones específicas en

redes de poblaciones neuronales.

En el contexto de las redes biológicamente plausibles representadas en las Figs. 2.4 y A.1, se encontraron tres mecanismos que provocan oscilaciones concurrentes en la dinámica del sistema, de forma que la potencia espectral se concentra en bandas de frecuencia independientes bien definidas: 1) Bifurcación Hopf-Hopf (HH) que produce una superposición lineal de dos oscilaciones desacopladas (ver Fig. 3.10c). 2) Bifurcación de Hopf secundaria (SH) que produce dos dinámicas oscilatorias cuyas fase y amplitud están acopladas (ver Fig. 3.8c y paneles izquierdos de la Fig. 3.14). 3) Mecanismos que implican la excitación/inhibición periódica (PEI) de una población de la red (ver Fig. 3.8d). Es importante destacar que, de las tres transiciones mencionadas anteriormente que ocurren en la dinámica de la red, solo la bifurcación SH y el mecanismo PEI implican el acoplamiento fase-amplitud entre frecuencias independientes (i.e., PAC *verdadero*). La bifurcación SH se observó en el modelo de red BG-tálamo-cortical que se muestra en la Fig. 2.4 para ambas configuraciones A y B. Por otro lado, el mecanismo PEI se observó en las arquitecturas de red que se muestran en las Figs. 2.4 (ver Fig. 3.8d), A.1a (ver Fig. A.2), A.1b (ver Fig. A.3) y A.1c (ver Fig. A.4). Vale la pena señalar que el mecanismo PEI provoca un patrón de PAC caracterizado por oscilaciones rápidas intermitentes (PAC intermitente).

Al considerar el régimen dinámico cerca de las bifurcaciones, los mecanismos SH y PEI dan lugar a oscilaciones sinusoidales acopladas (PAC verdadero). En contraste, la bifurcación HH produce la superposición lineal de dos oscilaciones sinusoidales no acopladas y sin CFC. En general, lo suficientemente lejos de los límites correspondientes a los mecanismos HH, SH y PEI, los efectos no lineales pueden causar la aparición de componentes espectrales relacionadas armónicamente superpuestos a las oscilaciones sinusoidales originales, lo que resulta en una dinámica del sistema caracterizada por oscilaciones no sinusoidales. Bajo este régimen no lineal, los resultados que se muestran en las Figs. 3.11, 3.13, 3.12, A.3 y A.5 demuestran que los algoritmos PAC tradicionales basados en el filtrado lineal (e.g., PLV, KLMI) [140] no pueden distinguir entre el PAC armónico espurio presente alrededor de la bifurcación HH y los escenarios más complejos correspondientes a SH y mecanismos de PEI en los que hay una combinación de PAC armónico y no armónico.

Estos resultados sugieren que formas de onda no sinusoidales similares (Fig. 3.2) que emergen de la dinámica oscilatoria de redes biológicamente plausibles pueden asociarse a escenarios subyacentes esencialmente diferentes, ya sea con la presencia de componentes espectrales relacionadas armónicamente generados por un solo oscilador no lineal, o con la presencia de bandas de frecuencia independientes que están acopladas (fase-amplitud), o una combinación de ambas. Además, se encontró que una bifurcación SH que involucra dos oscilaciones con frecuencias cercanas ($\omega_{FO} \approx 2\omega_{SO}$) provoca una forma de onda periódica que tiene esencialmente las mismas características que

la obtenida de un mecanismo subyacente diferente como la superposición lineal de las mismas dos oscilaciones (datos no mostrados). Aunque tienen diferencias evidentes en sus espectros de Fourier, estos dos escenarios son apenas distinguibles en el dominio del tiempo al analizar la forma de la onda. En conjunto, estos resultados señalan que los métodos paramétricos y no paramétricos para caracterizar CFC que operan a nivel de señal, como los basados en el filtrado lineal o el análisis de forma de onda, poseen limitaciones bastante fundamentales en su capacidad de identificar los mecanismos subyacentes de CFC, debido al hecho que operan en una sola proyección unidimensional de una dinámica de sistema intrínsecamente multidimensional.

Es importante destacar que en el espacio de fase, la forma geométrica de los conjuntos invariantes correspondiente a las bifurcaciones identificadas (ver Figs. 3.5 y 3.14: HH y SH) presentan diferencias esenciales independientemente del grado de armonicidad de las oscilaciones. Estas firmas topológicas podrían explotarse para identificar los mecanismos PAC subyacentes mediante la reconstrucción de los conjuntos invariantes a partir de registros neuronales adquiridos simultáneamente en diferentes nodos de la red neuronal (*multi-site recordings*). Además, se encontró que este enfoque podría usarse para distinguir entre los diversos tipos de CFC [40] (fase-amplitud, fase-fase, fase-frecuencia, amplitud-amplitud, etc.), lo cual constituye otra limitación importante asociada a los algoritmos tradicionales de CFC (datos no mostrados) [153]. Cabe destacar que este enfoque aún no ha sido evaluado en datos experimentales ruidosos.

Es esencial tener en cuenta que el enfoque basado en el análisis de los conjuntos invariantes multidimensionales para caracterizar los patrones de PAC sigue siendo válido independientemente de las limitaciones particulares de un modelo de red dado. Por ejemplo, la bifurcación SH puede conducir a un patrón de PAC intermitente a través la bifurcación saddle-node en un ciclo invariante (SNIC) [154]. En particular, el cambio entre los patrones de PAC continuo e intermitente a través de la bifurcación SNIC se ha analizado a partir de modelos de red neuronal estocástica con sinapsis dinámicas (modelo de neurona de tiempo discreto de estado binario) [155], utilizando una red cuya arquitectura es equivalente a la que se muestra en la Fig. A.1a. Por otra parte, el *torus canard* es un fenómeno dinámico capaz de generar PAC al separar los regímenes de *spiking* y *bursting* en la actividad neuronal y se observa comúnmente en los sistemas dinámicos genéricos *slow-fast* (i.e., la coexistencia de múltiples escalas de tiempo) [156–159].

3.9.1. PAC como biomarcador en la enfermedad de Parkinson

La principal motivación para desarrollar las herramientas involucradas en este trabajo fue estudiar los mecanismos subyacentes del fenómeno PAC en el contexto de la PD. La identificación y el estudio de biomarcadores de PD son tareas relevantes para

comprender la fisiopatología y la progresión de la enfermedad, así como para mejorar el diagnóstico y los tratamientos en etapas tempranas de la enfermedad. En particular, se ha observado PAC exagerado entre las bandas $\beta - \gamma$ en la corteza motora primaria de pacientes parkinsoniano, el cual puede estar relacionado con la disfunción motora en PD [114, 116]. Además, existe evidencia que muestra una correlación entre la intensidad de PAC y la gravedad de los síntomas motores en pacientes con PD [128, 160] y en un modelo animal de la PD constituido por una especie de primates [161]. Esta evidencia respalda la hipótesis de que PAC es un biomarcador del estado parkinsoniano que podría mejorar la terapia DBS al usarla como señal de retroalimentación para desarrollar dispositivos DBS de lazo cerrado capaces de entregar patrones de estimulación adaptativa [116, 162].

A pesar de esta evidencia que respalda la relevancia del PAC en la PD, la interpretación y el significado funcional de los patrones de PAC observados son un tema abierto importante en este contexto. Una hipótesis es que el acoplamiento excesivo entre bandas de frecuencia independientes (PAC verdadero $\beta - \gamma$) perjudica el flujo de información en la red BG-tálamo cortical causando disfunción motora [114, 163]. Por otro lado, el PAC observado podría ser un epifenómeno trivial relacionado con la forma de onda no sinusoidal producida por un solo oscilador no lineal en la banda β [118], i.e., PAC armónico espurio provocado por componentes espectrales relacionadas armónicamente.

En este contexto, se analizaron los mecanismos subyacentes de PAC utilizando una arquitectura de tres núcleos (ver Fig. 2.4) que representa la interacción de la corteza (N_1) con la red BGTC (N_2 - N_3). Más específicamente, el modelo propuesto es una representación funcional de los lazos principales que conforman la red BG-tálamo cortical: lazos directo (N_1 - N_1), hiperdirecto (N_1 - N_2) e indirecto (N_1 - N_3 - N_2). En el modelo propuesto, la competencia entre los lazos se exploró variando la eficacia sináptica G_{ij} de las conexiones. Las Figs. 3.8 y 3.10 muestran el espacio de parámetros correspondiente a la competencia entre los lazos hiperdirecto (G_{12}) e indirecto (G_{13}) mientras que el lazo directo se mantuvo sin cambios (G_{11} constante). Se encontró que la competencia entre los lazos hiperdirecto y directo genera oscilaciones lentas (4 Hz) a través de una bifurcación de Hopf. En línea con los resultados de [37] y [130], esta dinámica puede interpretarse como oscilaciones patológicas en el estado parkinsoniano. Por otro lado, la eficacia sináptica G_{13} en el lazo indirecto favorece la formación de oscilaciones rápidas (50 Hz) en la red BGTC (N_2 - N_3), ya sea por activación del nodo N_3 o por una bifurcación de Hopf. Estos resultados son consistentes con las observaciones experimentales presentadas en [114, 164] con respecto al origen de las oscilaciones en la red BG-tálamo cortical. En la ref. [164], utilizando el análisis de conectividad dirigida en el circuito BG-tálamo cortical, los autores proponen los siguientes mecanismos: I) Resonancia en un bucle largo: las oscilaciones β patológicas surgen de la inducción de un

lazo formado por la retroalimentación entre la corteza y BG. Este mecanismo implica que el estado con bajo nivel de dopamina está asociado con un fortalecimiento del lazo hiperdirecto y las retroalimentaciones subtalámocorticales. II) Generador subcortical: las oscilaciones γ surgen de interacciones subcorticales y dinámicas locales dentro de la red BG. Esto implicaría que el globo pálido externo y el cuerpo estriado son estructuras necesarias para la propagación de las interacciones γ .

En el modelo, la corteza motora (N_1) actúa como un oscilador lento que proyecta, a través del lazo indirecto, sobre un oscilador rápido dado por la red BGTC (N_2 - N_3). Esta arquitectura da lugar a la aparición de PAC verdaderos a través de la bifurcación SH (Fig. 3.11) o el mecanismo PEI (flecha (d) en la Fig. 3.8), dependiendo de la ganancia de los lazos hiperdirecto (G_{12}) e indirecto (G_{23}). El papel del lazo directo también es relevante para tener en cuenta los posibles efectos del agotamiento de la dopamina [37, 130]. Por lo tanto, en el Apéndice A se analiza el efecto del cambio en la ganancia del lazo directo (G_{11}). Se encontró que la intensidad de PAC, medida por la métrica PLV, se reduce a medida que aumenta el G_{11} . Este comportamiento se observó para los dos mecanismos de PAC verdadero: la bifurcación SH (paneles izquierdos en las Figs. A.7 y A.8) y el mecanismo PEI (panel derecho de la Fig. A.7). Preliminarmente, estos resultados son compatibles con la hipótesis que sugiere que el PAC exagerado emerge en el estado parkinsoniano como consecuencia de la disminución del nivel de dopamina [114].

Vale la pena señalar que la frecuencia exacta de las oscilaciones se puede cambiar, independientemente de los mecanismos subyacentes, ajustando las constantes de tiempo y los retardos de las conexiones (Ec. 2.2 y Tabla 2.1). Más importante aún, los resultados descritos anteriormente muestran que las oscilaciones patológicas lentas (e.g., la banda β) y el PAC verdadero surgen de mecanismos subyacentes diferentes y están asociados a la competencia de diferentes lazos en la red BGTC. Esta observación respalda la relevancia de PAC como biomarcador de PD, lo que sugiere que no es un epifenómeno relacionado con las oscilaciones patológicas de la banda β .

Capítulo 4

Procesamiento de biomarcadores en señales electrofisiológicas

“En el examen de la enfermedad, ganamos sabiduría sobre la anatomía, la fisiología y la biología. En el examen de la persona con enfermedad, ganamos sabiduría sobre la vida.”

— Oliver Sacks

Como se mencionó en capítulos anteriores, los estados de una red neuronal se representan comúnmente a través de registros temporales de su actividad. A escala macroscópica, la actividad eléctrica del cerebro se caracteriza por la presencia de múltiples dinámicas oscilatorias originadas por la interacción de un conjunto de neuronas distribuidas espacialmente.

En registros neuronales, las interacciones entre diferentes dinámicas oscilatorias subyacentes se reflejan en la presencia de componentes espectrales dominantes (i.e., con mayor potencia espectral) y acoplamientos inter-frecuencias (CFC) [40, 93]. Dado que las intensidades de CFC y de las potencias en las bandas de frecuencia varían dependiendo del estado de la red neuronal, se supone que estos valores pueden ser informativos acerca de diferentes procesamiento neuronales fisiológicos subyacentes [89, 103, 109, 112, 165, 166] y actividades anormales asociadas a estados cerebrales patológicos [115, 167–172].

En el Capítulo 3, se definió el fenómeno de acoplamiento inter-frecuencia (CFC) y se presentaron los algoritmos para cuantificarlo [93, 121, 137, 140, 146, 173]. Se mostró que la caracterización de las interacciones no lineales observadas en la dinámica oscilatoria es fundamental para identificar los mecanismos subyacentes y su significado funcional. Además, se plantearon nuevas herramientas (e.g., *Time Locked Index* y análisis de bifurcaciones) para distinguir entre la interacción de oscilaciones independientes y las correlaciones espectrales debida a alguna forma de onda repetitiva no sinusoidal. Esta

distinción permite abordar la pregunta sobre si un patrón de CFC refleja un acoplamiento causal entre las características involucradas (fase, amplitud, frecuencia) o si es solo una correlación indirecta. Este análisis se presentó para un conjunto de modelos de la red BG-tálamocortical (BGTC) en el contexto de la enfermedad de Parkinson (Cap. 3) y en otras redes biológicamente plausibles (Apéndice A).

En el contexto de epilepsia, se han propuesto a los patrones de PAC ictal¹ como biomarcadores para identificar la zona de inicio de las crisis (SOZ: *Seizure Onset Zone*) y para caracterizar la dinámica de las mismas [115, 167–172]. Se ha planteado la hipótesis de que el PAC ictal podría proporcionar información más directa (en comparación con el PAC inter-ictal²) para delimitar las regiones del cerebro responsables de la generación de crisis habituales [172]. Sin embargo, los posibles mecanismos involucrados en estos fenómenos no se han abordado en la literatura. Como consecuencia, hasta el momento no es claro si los patrones de PAC ictal observados son un epifenómeno de las formas de onda no sinusoidales que constituyen la actividad ictal o si están relacionados con la interacción de osciladores neuronales independientes.

En este capítulo se presenta un análisis cuantitativo de los patrones de PAC ictal y del contenido espectral armónico de la actividad registrada con macroelectrodos clínicos en pacientes con epilepsia focal. En base a las métricas de PAC (PLV: *Phase Locking Value*, KLMI: *Kullback-Leibler Modulation Index*) y de armonicidad (TLI: *Time Locked Index*), se proporciona evidencia relevante sobre el contenido espectral armónico de la actividad ictal como un mecanismo que origina PAC (i.e., “PAC armónico”). Además se discuten cuales son las implicaciones de la coexistencia de patrones de PAC armónico y no armónico durante las crisis epilépticas en relación a los mecanismos neuronales subyacentes y a la mejora de la terapia.

4.1. Procesamiento de la actividad cerebral en pacientes epilépticos

4.1.1. Sobre los pacientes

En este estudio se incluyeron siete pacientes con epilepsia focal fármaco-resistente que fueron seleccionados de los candidatos para tratamiento quirúrgico entre 2012 y 2015 en el Centro de Epilepsia - Hospital “Ramos Mejía” y Hospital El Cruce “N. Kirchner” - Universidad Nacional Arturo Jauretche, Argentina. Los pacientes se sometieron a un procedimiento de electroencefalografía invasivo (iEEG) crónico guiado por criterios clínicos para ayudar a identificar la zona epileptogénica para la posterior

¹ictal: durante una crisis

²inter-ictal: fuera de las crisis

resección. Las características de los pacientes y los detalles sobre la colocación de los electrodos se presentan en el Apéndice C. Una vista esquemática de la zona de inicio de crisis (SOZ) identificada por los epileptólogos (NC: Nuria Cámpora y SK: Silvia Kochen) se muestra en la Fig. 4.1.

Uno de los siete pacientes (HEC010) incluidos en la Tabla C.1 no se sometió a cirugía resectiva después del estudio iEEG. Los seis pacientes restantes fueron sometidos a cirugía y mostraron resultados de Engel clase I-II después de la resección. Los detalles sobre la decisión quirúrgica se especifican en el Apéndice C.

4.1.2. Registros intracerebrales

Las señales de electroencefalografía intracerebral (iEEG) se adquirieron utilizando un sistema Elite (Blackrock Neuromed, Utah, EE. UU.), con una frecuencia de muestreo de 2 kHz. El software Cervello 1.04.200 (Micromed, Italia) fue utilizado para la visualización y análisis de las grabaciones por parte de los epileptólogos.

Los epileptólogos (NC y SK) identificaron de forma independiente el inicio, la propagación y el final de las crisis. El inicio de cada crisis se definió en base a variaciones en la señal de iEEG que no pueden explicarse por cambios de estado y que dieron como resultado síntomas de crisis habituales similares a los informados en estudios anteriores. Además, dichas variaciones estaban caracterizadas por la presencia de descargas rítmicas sostenidas o descargas *spike-wave* repetitivas. La SOZ en cada paciente fue definida por los epileptólogos (NC y SK) como los contactos donde se observaron las primeras variaciones ictales.

4.1.3. Métodos para el procesamiento de las señales

Se analizaron un total de 46 crisis de siete pacientes. Se realizó una inspección visual de los registros de macroelectrodos para identificar contactos ruidosos. Se excluyeron de este análisis los potenciales de campo local (LFP) con excesivos de artefactos. En los siete pacientes, se convirtieron a los contactos de macroelectrodo en canales bipolares. Los canales bipolares de iEEG se obtuvieron como la diferencia entre LFP registrado de contactos espacialmente adyacentes y pertenecientes a la misma matriz de electrodos de profundidad. En el caso de las matrices de electrodos de tiras y rejillas, cada contacto se hacía referencia a un contacto cercano, moviéndose a través de los elementos de la matriz a lo largo de una sola dimensión (columnas o filas).

Para cuantificar la dinámica de PAC durante la actividad ictal, se utilizaron métodos no paramétricos: *Phase Locking Value* (PLV) y el índice de modulación basado en la distancia Kullback-Leibler (KLMI) (ver Sección [Métricas tradicionales de CFC](#)). Para los pacientes HEC005 y HEC002, la Fig. 4.2 muestra *epochs* ictales de LFP (señal x) junto con las señales filtradas (x_{LF} asociada a la baja frecuencia LF y x_{HF} asociada

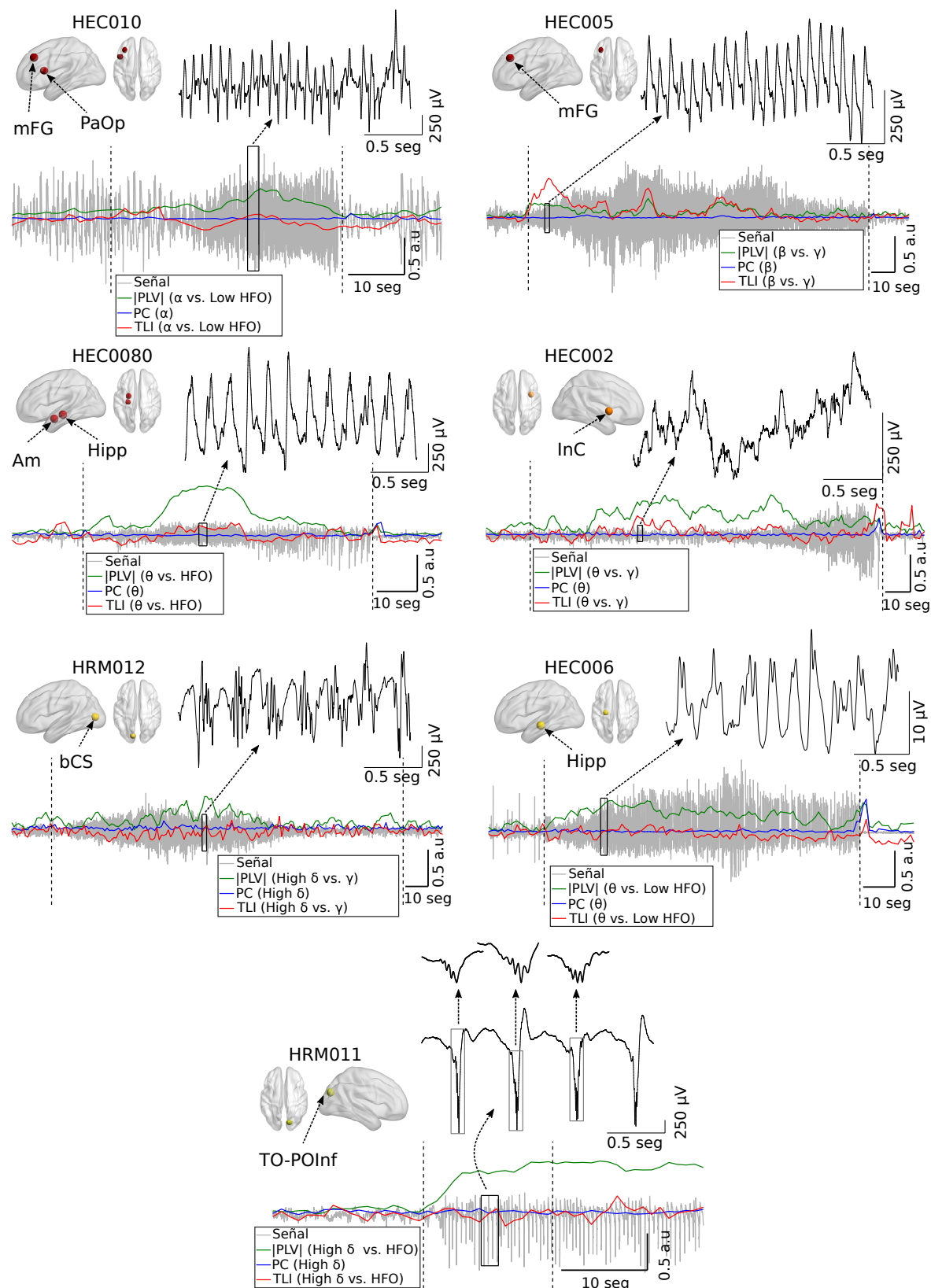


Figura 4.1: Vista esquemática de la localización de la zona de inicio de crisis (SOZ).

Se grafican los registros de electroencefalografía intracerebral bipolar (iEEG) (línea gris) obtenidos de la SOZ de cada paciente (1 canal bipolar por paciente). Se indican el inicio y fin de cada crisis con líneas negras discontinuas verticales. Los insets (línea negra continua) muestran *epochs* de 2 seg para resaltar las formas de onda oscilatorias y las escalas de tiempo durante los eventos ictales. Se construyeron las series temporales de PLV (línea verde), TLI (línea roja) y el agrupamiento de fase (PC) (línea azul) usando una *epoch* deslizando de 5 seg de longitud con 80 % de superposición (ver Sección 4.1.4).

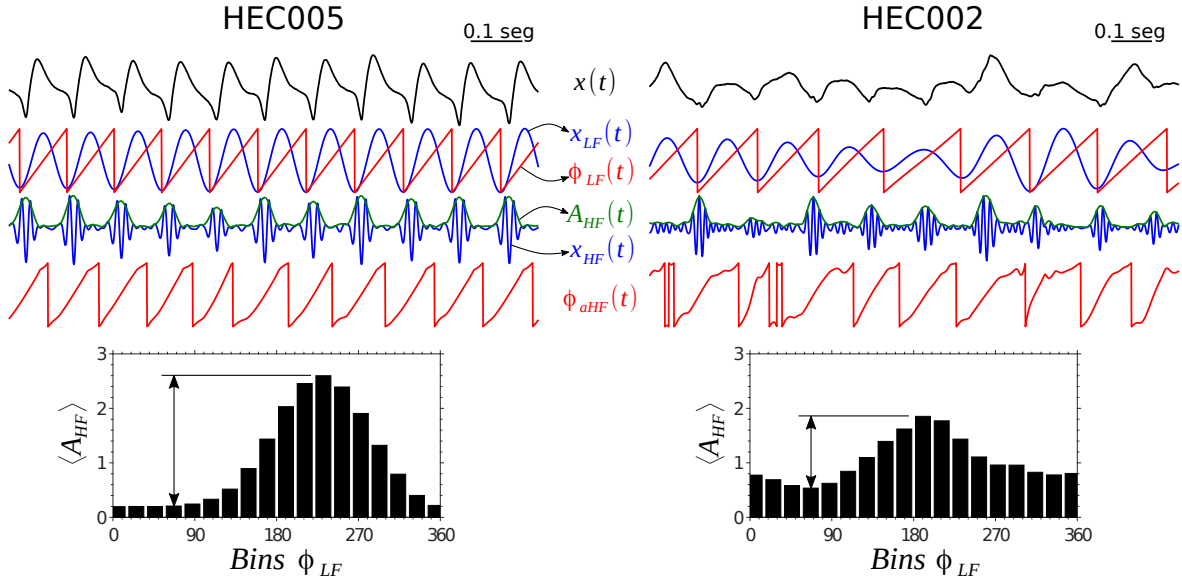


Figura 4.2: Cálculo del KLMI en registros ictales obtenidos de la zona de inicio de crisis (SOZ) para los pacientes HEC005 y HEC002. Para la *epoch* $x(t)$, se calcularon las señales filtradas de baja y alta frecuencia ($x_{LF}(t)$ y $x_{HF}(t)$). Para los pacientes HEC005 y HEC002, se consideró como banda de baja frecuencia (LF) a las bandas α y θ , respectivamente. En ambos pacientes, se consideró a la banda γ como banda de alta de frecuencia (HF). Los histogramas de amplitud en la parte inferior muestran que la amplitud media de las oscilaciones rápidas se apartan de la distribución uniforme, lo cual refleja la existencia de una fase ϕ_{LF} preferida. Usando una serie temporal de 7 seg de longitud que incluyó la *epoch* $x(t)$, se obtuvo $\text{PLV} = 0.89$ ($\text{KLMI} = 0.13$) y $\text{PLV} = 0.41$ ($\text{KLMI} = 0.024$) para los pacientes HEC005 y HEC002, respectivamente.

a la alta frecuencia HF), la fase de la señal de baja frecuencia ($\phi_{LF}(t)$), la envolvente de amplitud de la señal de alta frecuencia ($A_{HF}(t)$) y la fase de esta última ($\phi_{A_{HF}}(t)$).

Los filtros pasa banda (BPF) necesarios se implementaron en el dominio de las frecuencias multiplicando la transformada de Fourier de la señal de entrada por una ventana Hann. Luego, se aplicó la transformada inversa de Fourier para recuperar la señal filtrada en el dominio de tiempo. Es importante destacar que este enfoque se usó para aislar efectivamente las bandas de frecuencia deseadas, lo que no está garantizado cuando se usan otros filtros lineales [96]. Se verificó que esta implementación de BPF no produce distorsiones de fase significativas en la señal de salida que puedan generar PAC espurio [174].

Cuando la distribución de los ángulos de fase de la componente moduladora $x_{LF}(t)$ no es uniforme se puede producir niveles de PAC espurios [133]. Esto constituye un problema al momento de evaluar PAC. Por eso, para detectar la aparición de este tipo de PAC espurio, se calculó el agrupamiento de fase (PC: *Phase Clustering*) como [142],

$$PC = \left\langle e^{i\phi_{LF}} \right\rangle = \frac{1}{N_s} \sum_{t=1}^{N_s} e^{i\phi_{LF}(t)}. \quad (4.1)$$

Cuando $x_{LF}(t)$ tiene una forma de onda periódica sinusoidal, se obtiene una distribución de ángulo de fase bastante uniforme $\phi_{LF}(t)$ que resulta en $|PC| \approx 0$ (para un número suficientemente grande de muestras N_s). Por otro lado, si la serie temporal $x_{LF}(t)$ es altamente no sinusoidal, se obtiene una distribución sesgada de los ángulos de fase produciendo $|PC| \approx 1$. Cabe recalcar que el PAC espurio debido a valores altos de PC puede reducirse utilizando filtros lo suficientemente estrechos para obtener las oscilaciones moduladoras de baja frecuencia $x_{LF}(t)$ (ver la serie temporal $\phi_{LF}(t)$ en la Fig. 4.2). Por otro lado, para evaluar el PAC, es necesario un filtro para obtener las oscilaciones moduladas de alta frecuencia $x_{HF}(t)$. Para este filtro, el ancho de banda mínimo necesario Bw_{HF} debe satisfacer: $Bw_{HF} \gtrsim 2f_{LF}$, donde f_{LF} es la frecuencia central del BPF para $x_{LF}(t)$ [175].

Para mejorar la caracterización e interpretación de los patrones de PAC observados en la dinámica oscilatoria, se utilizó la métrica TLI presentada en la Sección 3.7.1. Además, se utilizaron gráficos *Time locked* (TLP) como una herramienta complementaria para analizar la relación entre las formas de onda y los patrones de PAC observados durante la dinámica ictal. Estos se calcularon como se describe en las referencias [93, 94]. Finalmente, los espectrogramas de Fourier se calcularon utilizando los métodos multitaper de Thomson y periodograma modificado con una ventana Hann en el dominio de tiempo [142].

4.1.4. Evolución temporal de las métricas de PAC y armonicidad

Se construyeron series temporales para las métricas PLV, KLMI, TLI y PC con el objetivo de analizar su evolución durante los intervalos pre, post e ictal. A menos que se especifique lo contrario, las series temporales se construyeron calculando cada métrica en una *epoch* deslizante de 5 seg con una superposición de 80%. La duración de la *epoch* incluye varios períodos de los ritmos moduladores más lentos (banda δ) y fue elegida como un balance aceptable entre la significación estadística y la resolución temporal necesaria para detectar el PAC y los transitorios de armonicidad durante la dinámica de las crisis. Para cada crisis, las series se calcularon a lo largo de todo el intervalo. Además, se calcularon las series temporales pre y post ictal en intervalos de tiempo de 20 seg ubicados justo antes del inicio de la crisis y justo después del final de la crisis, respectivamente. En todos los casos, se consideró el inicio y el final de las crisis como las marcas de tiempo determinadas por los epileptólogos (SK y NC).

4.1.5. Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron en R [176]. En base a las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Anderson-Darling, se encontró que la mayoría de las variables involucradas presentan una distribución no normal. Por lo tanto, se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas para evaluar la significación.

Para evaluar la significación estadística de los comodulogramas de PLV, se generaron 1×10^3 permutaciones de la serie temporal $\phi_{A_{HF}}(t)$ y para cada una, se calculó un valor de PLV. Suponiendo una distribución normal en los $|\text{PLV}|$ obtenidos anteriormente, se calculó un umbral de significación ($\text{PLV}_{\text{thresh}}$) utilizando $P < 0.001$.

Se usó un procedimiento similar para evaluar la significación estadística de los mapas de armonicidad TLI utilizando permutaciones de la serie temporal $x_{HF}(t)$, respectivamente.

4.2. Primeras observaciones

En esta sección, se describen una serie de observaciones preliminares que motivaron a plantear una hipótesis sobre la relación entre la armonicidad espectral y el rendimiento de los patrones de PAC ictal como predictores de la SOZ. En la próxima sección, se presentará un análisis estadístico para validar dicha hipótesis.

4.2.1. PAC armónico y no armónico en la dinámica ictal

La Fig. 4.1 muestra registros ictales de LFP obtenidos de la SOZ de cada paciente (1 canal bipolar por paciente). Los insets muestran *epochs* de 2 seg para resaltar las formas de onda oscilatorias y las escalas de tiempo involucradas en los intervalos ictales. En algunos pacientes, es posible identificar un patrón oscilatorio pseudoperiódico conformado por una forma de onda no sinusoidal (e.g., el caso HEC005 en la Fig. 4.1). La descomposición de Fourier de estos ritmos oscilatorios no sinusoidales se caracteriza por la presencia de componentes espectrales armónicas y con potencia espectral concentrada prominentemente en bandas de frecuencia estrechas (ver Figs. 4.3a, 4.3c y 4.3e). En las *epochs* correspondientes a los pacientes HEC002 y HEC006 que se muestran en la Fig. 4.1, la presencia de una dinámica pseudoperiódica es menos evidente o ausente. En otros casos, se observó que existe una separación entre escalas de tiempo la cual se manifiesta en un ritmo lento no sinusoidal acoplado a una oscilación rápida. En estos casos, las frecuencias fundamentales asociadas a cada dinámica oscilatoria parecen ser independientes (e.g., las bandas High δ y HFO en el caso HRM011 que se muestra en la Fig. 4.1).

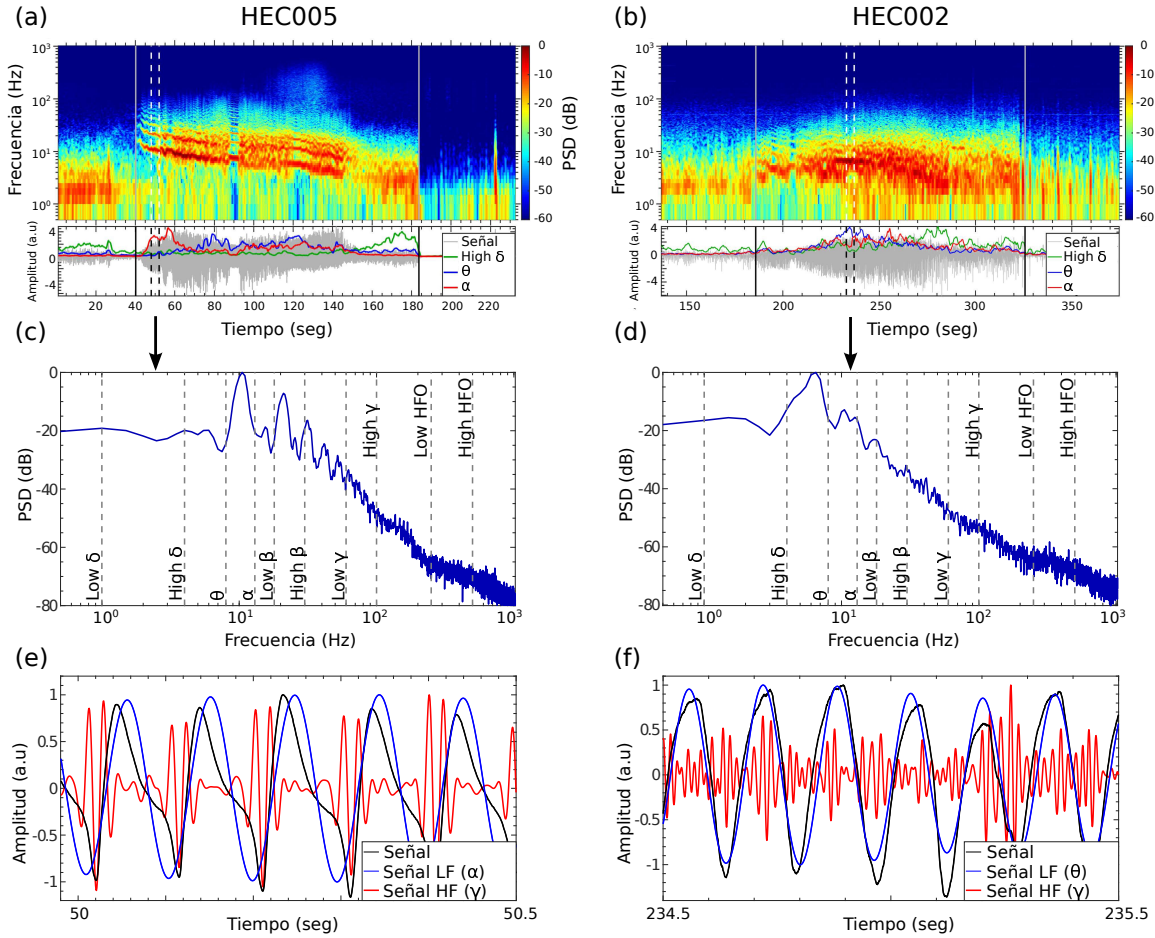


Figura 4.3: Análisis espectral de la actividad ictal de los pacientes HEC005 y HEC002. (a,b) Espectrogramas para la actividad ictal. El inicio y fin de cada crisis se indican con líneas verticales grises continuas. Los paneles inferiores muestran los registros ictales obtenidos de la SOZ de cada paciente (línea gris). Además, se grafican las series temporales de potencia para las bandas High δ (línea verde), θ (línea azul) y α (rojo línea). Cada serie temporal de potencia se normalizó (z -score) y se suavizó usando *moving-average* para mejorar la visualización (ventana de tiempo deslizante de 2 seg con superposición de 95 %). Las series temporales de potencia se obtuvieron elevando al cuadrado la envolvente de amplitud de la señal filtrada en la banda de frecuencia de interés. (c,d) Espectros de potencia de los registros bipolares obtenidos del intervalo de tiempo indicado por las líneas discontinuas verticales en los gráficos en la parte superior (paneles a y b). (e, f) Registros de la actividad (línea negra) junto con la serie temporal filtrada en la banda de baja frecuencia (línea azul) y de alta frecuencia (línea roja) correspondientes al intervalo de tiempo indicado por las líneas discontinuas verticales en los gráficos en la parte superior (paneles a y b).

Para examinar la interacción entre las diferentes escalas de tiempo en la serie temporal de LFP, se analizó de forma sistemática la armonicidad y los patrones de PAC que emergen durante la dinámica de las crisis de los siete pacientes, incluyendo todas las combinaciones adecuadas entre las bandas de frecuencia moduladoras LF (High δ a High β) y moduladas HF (α a High HFO). Los criterios para incluir una combinación de bandas de frecuencia fueron: (1) el ancho de la banda modulada HF debe ser al menos dos veces la frecuencia central de la banda moduladora LF, que es aproximadamente el ancho de banda mínimo requerido para detectar PAC [175], (2) la frecuencia

máxima de la banda moduladora LF debe ser menor o igual que la frecuencia mínima de la banda modulada HF. Esto último evita que se produzca PAC espurio debido a la superposición de bandas de frecuencias LF y HF.

En la Fig. 4.2, se muestran las señales involucradas en el cálculo de las métricas de PLV y KLMI para *epochs* ictales correspondientes a los pacientes HEC005 y HEC002. En ambos casos, es posible identificar un grado de correlación entre la fase de la componente LF ($\phi_{LF}(t)$) y la envolvente de amplitud de la banda HF ($A_{HF}(t)$). En los histogramas de amplitud que se muestran en la Fig. 4.2, se observa que la amplitud de las oscilaciones rápidas se aleja de la distribución uniforme y existe una fase LF preferida. Ambas observaciones reflejan un alto nivel de PAC.

El patrón monomórfico periódico que constituye la *epoch* ictal del paciente HEC005 (ver Figs. 4.1 y 4.2) sugiere que el PAC detectado por los algoritmos PLV y KLMI es provocado por la presencia de componentes armónicas en el espectro de Fourier. En el espectrograma que se muestra en la Fig. 4.3a (paciente HEC005), es posible distinguir la componente fundamental en la banda α y las componentes espectrales armónicas que van desde la banda β a la banda Low HFO. Esto también se observa en el espectro presentado en la Fig. 4.3c. Por otro lado, este efecto es menos evidente en el espectro de la actividad ictal para el caso HEC002, mostrando una componente fundamental en la banda θ y armónicos espectrales menos prominentes que van desde la banda α hasta posiblemente Low γ (ver Fig. 4.3d).

La señal en el caso HEC005 (ver Fig. 4.2) muestra un patrón más periódico en el dominio del tiempo y un mayor grado de sincronización entre las oscilaciones rápidas y lentas en comparación con el caso HEC002 (ver Fig. 4.2). Para diferenciar estas situaciones de manera cuantitativa, se utilizó la métrica TLI (ver Sección 3.7.1). El cálculo de la métrica TLI se realizó para las mismas *epochs* ictales que se muestran en la Fig. 4.2 y se obtuvo un valor de TLI más alto para la *epoch* ictal HEC005 (TLI = 0.57) que el obtenido para el caso HEC002 (TLI = 0.15).

4.2.2. *Time locked plots* (TLP)

Se utilizaron los *Time Locked Plots* (TLP) que se muestran en las Figs. 4.4, 4.5 y 4.6 para examinar la relación entre la forma de onda LFP y los tipos de PAC que emergen durante la dinámica de las crisis. Las curvas (d) se obtuvieron como promedio de aproximadamente 20 *epochs* extraídas de la señal sin procesar (señal (a)) con longitudes iguales a un período definido por la banda LF (señal (b)). Además, las *epochs* fueron centradas en los instantes de tiempo correspondientes a los máximos locales de la oscilación HF en cada *epoch* (triángulos verdes hacia arriba en la señal (c)).

Cuando el procedimiento anterior genera una curva no nula, entonces los ritmos LF y HF se acoplan (ver las curvas (d) en las Figs. 4.4, 4.5 y 4.6). Esto se debe a

que los máximos locales de la componente HF no se producen en instantes de tiempo aleatorios, sino en una fase preferida del ritmo de LF.

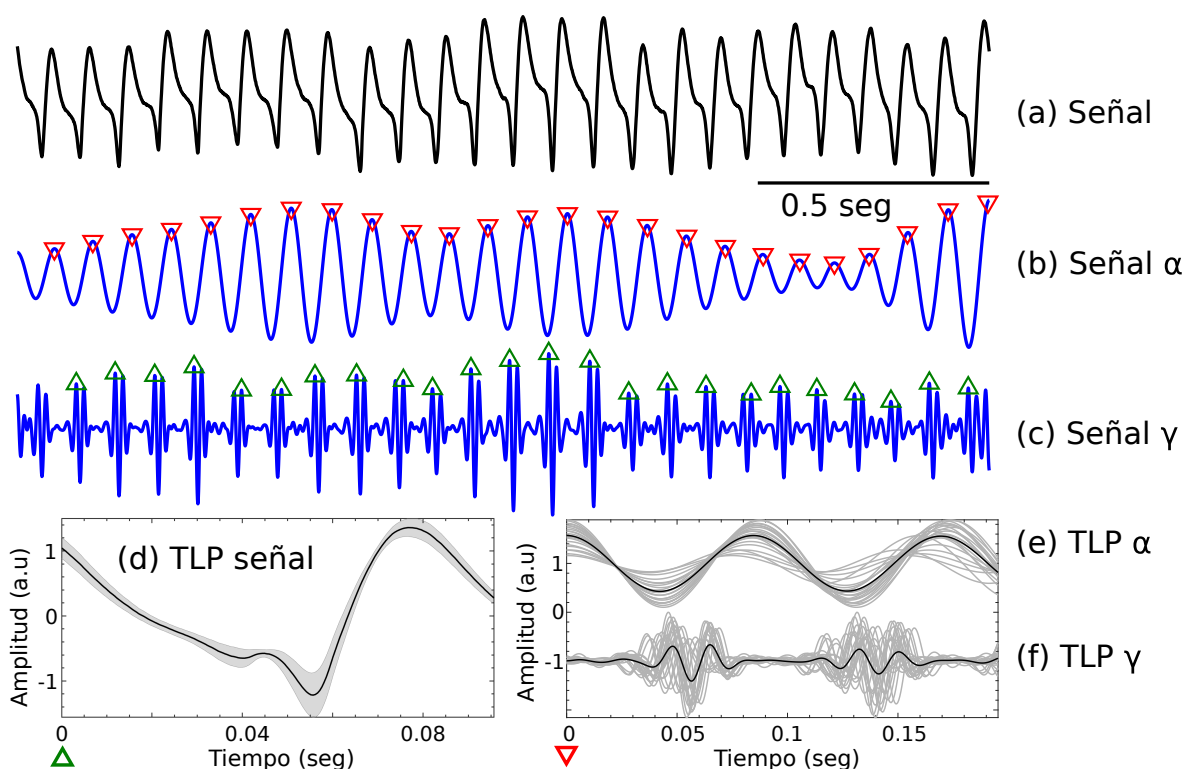


Figura 4.4: *Time locked plots* (TLP) computado de los registros ictales obtenidos de la zona de inicio de crisis para el paciente HEC005. (a) Registro de la actividad ictal (canal bipolar). (b) Señal (a) filtrada alrededor de la banda α . (c) Señal (a) filtrada alrededor de la banda γ . (d,e,f) TLPs correspondientes a las señales mostradas en (a,b,c), respectivamente.

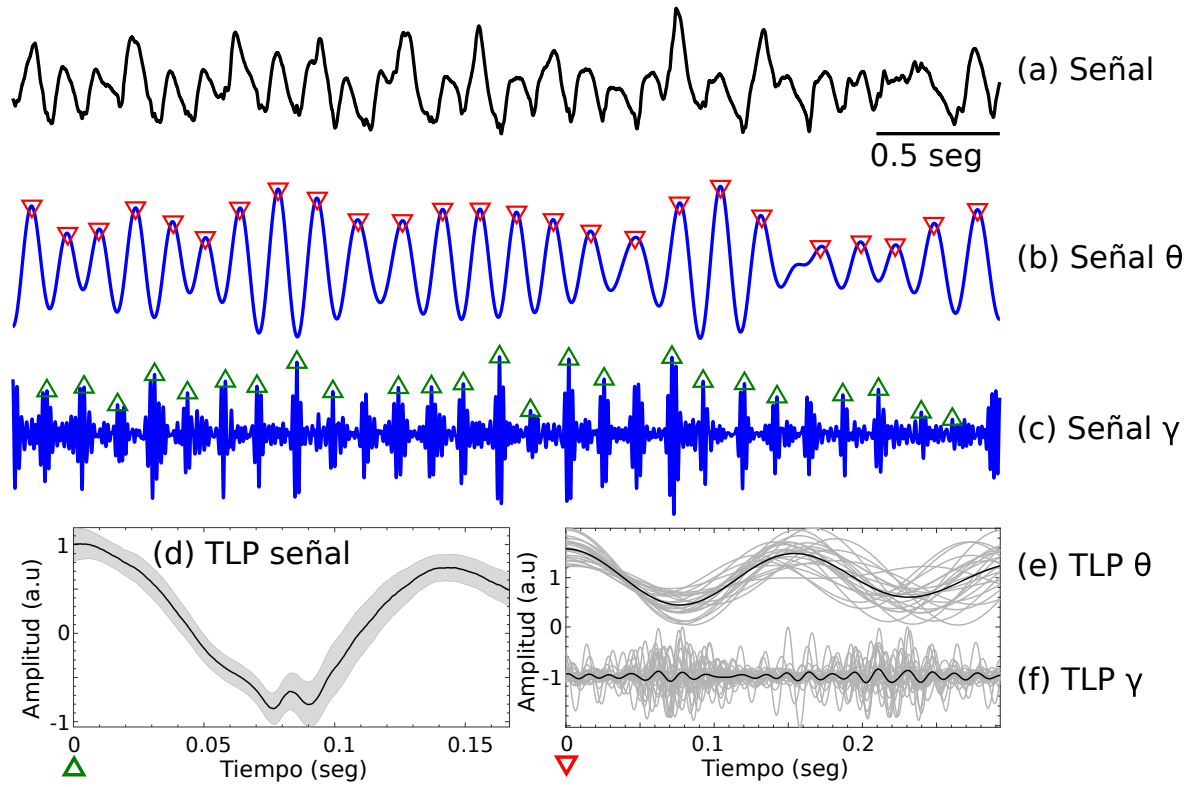


Figura 4.5: *Time locked plots* (TLP) computado de los registros ictales obtenidos de la zona de inicio de crisis para el paciente HEC002. (a) Registro de la actividad ictal (canal bipolar). (b) Señal (a) filtrada alrededor de la banda θ . (c) Señal (a) filtrada alrededor de la banda γ . (d,e,f) TLPs correspondientes a las señales mostradas en (a,b,c), respectivamente.

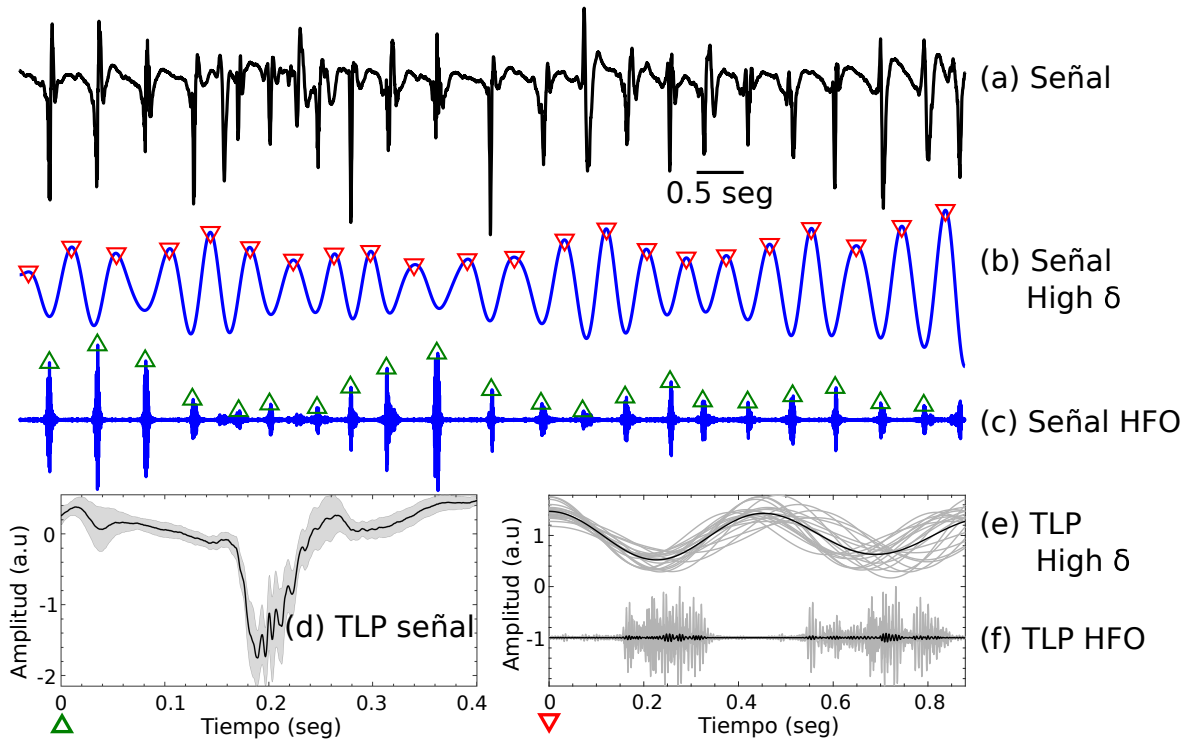


Figura 4.6: *Time locked plots (TLP)* computado de los registros ictales obtenidos de la zona de inicio de crisis para el paciente HRM011. (a) Registro de la actividad ictal (canal bipolar). (b) Señal (a) filtrada alrededor de la banda High δ . (c) Señal (a) filtrada alrededor de la banda Low HFO. (d,e,f) TLPs correspondientes a las señales mostradas en (a,b,c), respectivamente.

Es importante destacar que la curva (d) en la Fig. 4.4 se aproxima a la forma de onda repetitiva de la señal original (ver Fig. 4.4a) y no es evidente la presencia de un *burst* transitorio de oscilaciones γ . Esta observación sugiere que la señal sin procesar está constituida por componentes espectrales sincronizadas en fase cuya superposición lineal conforma la forma de onda no sinusoidal del patrón periódico (i.e., componentes espectrales armónicas). Por otro lado, la curva (d) en la Fig. 4.6 muestra la presencia de un *burst* de HFO en una fase particular de la frecuencia fundamental del ritmo LF, lo que sugiere que los ritmos lento y rápido son probablemente independientes.

Para analizar la sincronización en fase entre las componentes oscilatorias que constituyen la señal original (señal a), se calculó el TLP para las señales filtradas. En las Figs. 4.4, 4.5 y 4.6, las curvas (e) y (f) corresponden a los TLPs para las señales filtradas (b) y (c), respectivamente. La curva (e) se obtuvo promediando alrededor 20 *epochs* extraídas de la señal LF (gráfico b) con longitudes iguales a aproximadamente 2 períodos definidos por la banda LF. Cada *epoch* fue centrada en los instantes de tiempo correspondientes a los máximos locales de la oscilación LF (triángulos rojos que apuntan hacia abajo). Se utilizó el mismo procedimiento para obtener las señales que se muestran en la curva (f), pero en este caso, las *epochs* se extrajeron de la señal HF (gráfico c). En la Fig. 4.4e, se observa que el conjunto de *epochs* presenta un bajo nivel de fluctuación, lo cual resalta la periodicidad del ritmo fundamental que constituye

la actividad ictal del paciente HEC005. En la Fig. 4.4f, el nivel de coincidencia entre el promedio de *epochs* (línea negra) y cualquier curva individual (líneas grises) indica que la oscilación γ está altamente sincronizada en fase al ritmo α (i.e., las oscilaciones rápidas y lentas exhiben una relación de frecuencia armónica). La Fig. 4.6e muestra un nivel de fluctuación más alto respecto al observado en la Fig. 4.4e, lo cual indica un menor grado de periodicidad para el ritmo High δ . Más importante aún, las *epochs* (líneas grises) mostradas en la Fig. 4.6f muestran que los *bursts* de HF ocurren alrededor de una fase particular del ritmo LF que indica la existencia de PAC. Sin embargo, como el promedio de curvas individuales (línea negra) desaparece (ver Fig. 4.6f) las oscilaciones HFO no están sincronizadas en fase al ritmo High δ .

Los resultados anteriores muestran que en el caso HEC005 las oscilaciones rápidas y lentas no son independientes pues mantienen una relación de frecuencia armónica con una fase relativa fija determinada por la forma de onda no sinusoidal en el patrón ictal periódico. Como consecuencia, el acoplamiento detectado por el algoritmo PLV y KLMI en este intervalo ictal se denominó “PAC armónico”. En contraste, el PAC observado en el caso HRM011 resulta de oscilaciones independientes y se denominó “PAC no armónico”. En comparación con el caso HEC005 (Fig. 4.4f), las curvas (e) y (f) en la Fig. 4.5 correspondientes al paciente HEC002 muestran un escenario intermedio donde el ritmo LF tiene una periodicidad ligeramente menor y el promedio sincronizado en tiempo (*time-locked*) obtenido de las *epochs* de HF (línea negra en la Fig. 4.5f) está más atenuado. Esto sugiere que, para el caso HEC002, las componentes armónicas son menos prominentes en el dominio de las frecuencias (ver también Figs. 4.3b, 4.3d y 4.3f).

4.2.3. Comodulogramas y mapas de armonicidad

Para verificar la consistencia de los resultados obtenidos al examinar las formas de onda que emergen durante la actividad ictal (Figs. 4.4, 4.5 y 4.6), también se analizaron las dinámicas ictales en el dominio de las frecuencias. Para ello se calcularon los comodulogramas y los mapas de armonicidad mostrados en las Figs. 4.7 y 4.8.

La Fig. 4.7 muestra los comodulogramas PLV y los mapas de armonicidad TLI correspondientes a la actividad ictal obtenida de la SOZ para los pacientes HEC005 y HEC002 (ver Figs. 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 y 4.5). Las Figs. 4.7a y 4.7b muestran la intensidad de PAC cuantificada por el PLV considerando un ancho de banda de $Bw_{HF} = 50$ Hz en los BPF utilizados para extraer las oscilaciones HF. Se detectó un PAC significativo entre las bandas de frecuencia α vs. γ y θ vs. γ para los casos HEC005 y HEC002, respectivamente.

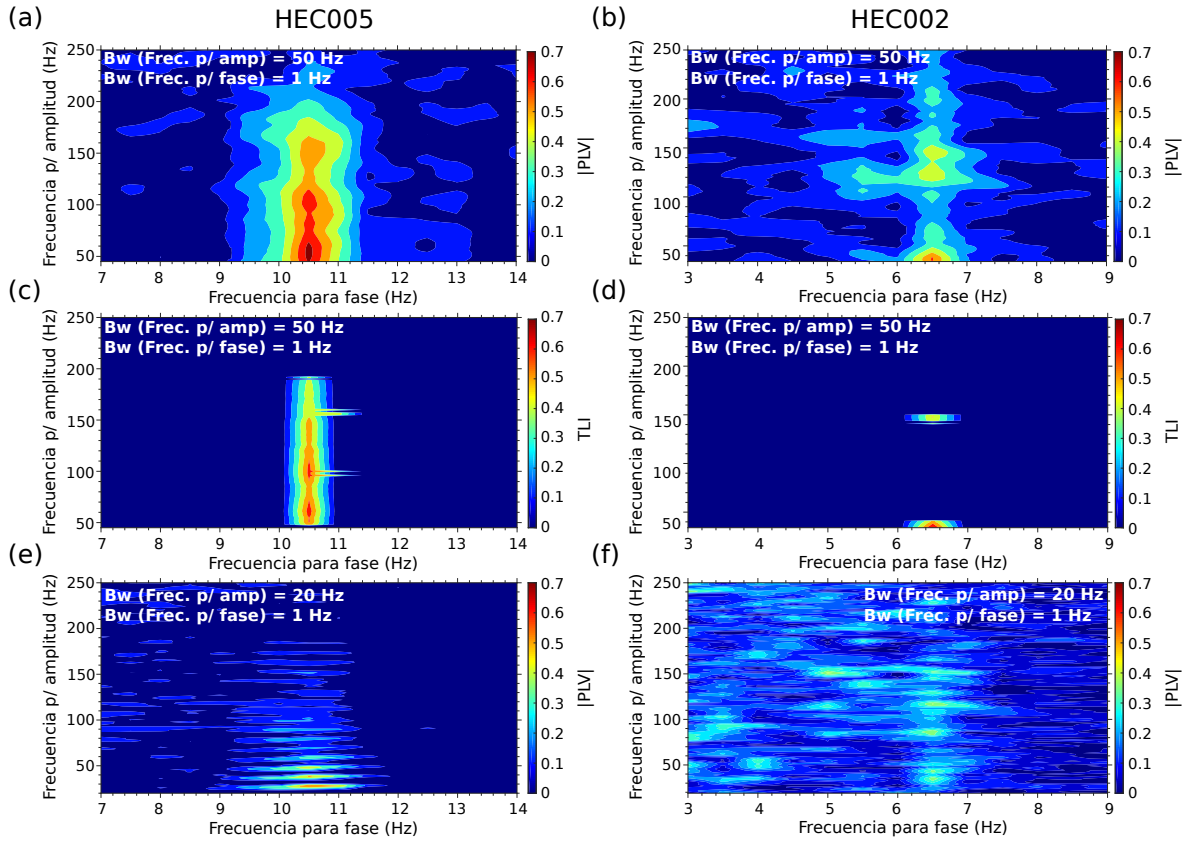


Figura 4.7: Comodulogramas del acoplamiento fase-amplitud (PAC) y mapas de armonicidad para la actividad ictal de los pacientes HEC005 y HEC002. (a,b) Los comodulogramas de PAC fueron calculados utilizando la métrica PLV en los registros ictales obtenidos de la SOZ de los pacientes HEC005 y HEC002. Es importante destacar que el ancho de banda (Bw_{HF}) de los filtros pasa banda (BPF) utilizados para obtener las oscilaciones de alta frecuencia (HF) ($Bw_{HF} = 50$ Hz) es más ancho que dos veces la máxima frecuencia de modulación (14 Hz en el gráfico (a) y 9 Hz en el gráfico (b)). (c,d) Los mapas de armonicidad medida con TLI fueron calculados usando los mismos BPF y de la misma actividad ictal correspondiente a los comodulogramas que se muestran en los gráficos (a) y (b). (e,f) Los comodulogramas de PAC fueron calculados a partir de la misma actividad ictal correspondiente a los comodulogramas (a) y (b). En este caso se usaron BPF estrechos para obtener las oscilaciones HF ($Bw_{HF} = 20$ Hz). La importancia estadística de los comodulogramas PLV y los mapas de tiempo TLI se evaluaron como se describe en la Sección 4.1.5.

Es importante destacar que el mapa de armonicidad obtenido para el caso HEC005 (Fig. 4.7c) muestra valores de TLI significativos y coexistentes con el PAC detectado por la métrica PLV (Fig. 4.7a). Esto resalta aún más la presencia de PAC armónico entre las bandas de frecuencia α vs. γ durante la dinámica de crisis del paciente HEC005. Esta conclusión está sustentada por los resultados que se muestran en el panel (e) de la Fig. 4.7 correspondiente al cálculo de PLV usando filtros estrechos para extraer las oscilaciones HF. Se estableció el ancho de banda $Bw_{HF} = 20$ Hz, el cual está cerca del valor mínimo de ancho de banda requerido para detectar PAC (dos veces la frecuencia de modulación) [175]. Este comodulograma destaca el hecho de que el PAC observado en el paciente HEC005 es provocado por la presencia de componentes espectrales armónicas en la actividad ictal (ver picos de intensidad de PAC en la Fig.

4.7e). Nuevamente, este efecto es menos evidente en el caso de HEC002 como se muestra en los paneles (d) y (f) de la Fig. 4.7.

Los paneles (c),(d),(e) de la Fig. 4.8 muestran los comodulogramas PLV y los mapas de armonicidad TLI correspondientes a la actividad ictal obtenida de la SOZ para el paciente HRM011 (ver Figs. 4.1 y 4.6).

El comodulograma que se muestra en la Fig. 4.8c indica la presencia de PAC significativo entre las bandas de frecuencia High δ vs. High γ y HFO. Además, el mapa de armonicidad de la Fig. 4.8d no muestra valores significativos de TLI y coexistentes al PAC observado. Este último es consistente con el espectrograma (Fig. 4.8a) y el espectro (Fig. 4.8b) de Fourier, en los que no se distinguen componentes espectrales armónicas pertenecientes a la banda de HFO. El espectro en la Fig. 4.8a muestra relieves en las bandas High γ y HFO que se han asociado a oscilaciones acopladas (i.e., PAC no armónico) [177].

Por otro lado, el comodulograma calculado usando BPF estrecho para extraer las oscilaciones HF (Fig. 4.8e) muestra la presencia de PAC armónico entre un ritmo modulador de LF en la banda High δ (≈ 2 Hz) y los ritmos modulados en las bandas de frecuencia θ y Low β (4 Hz - 20 Hz). Este PAC armónico es provocado por las componentes espectrales armónicas que van desde las bandas θ a β y que constituyen el ritmo ictal no sinusoidal (ver el espectrograma y el espectro que se muestra en las Figs. 4.8a y 4.8b y las formas de onda que se muestran en las Figs. 4.1, 4.6a y 4.6d).

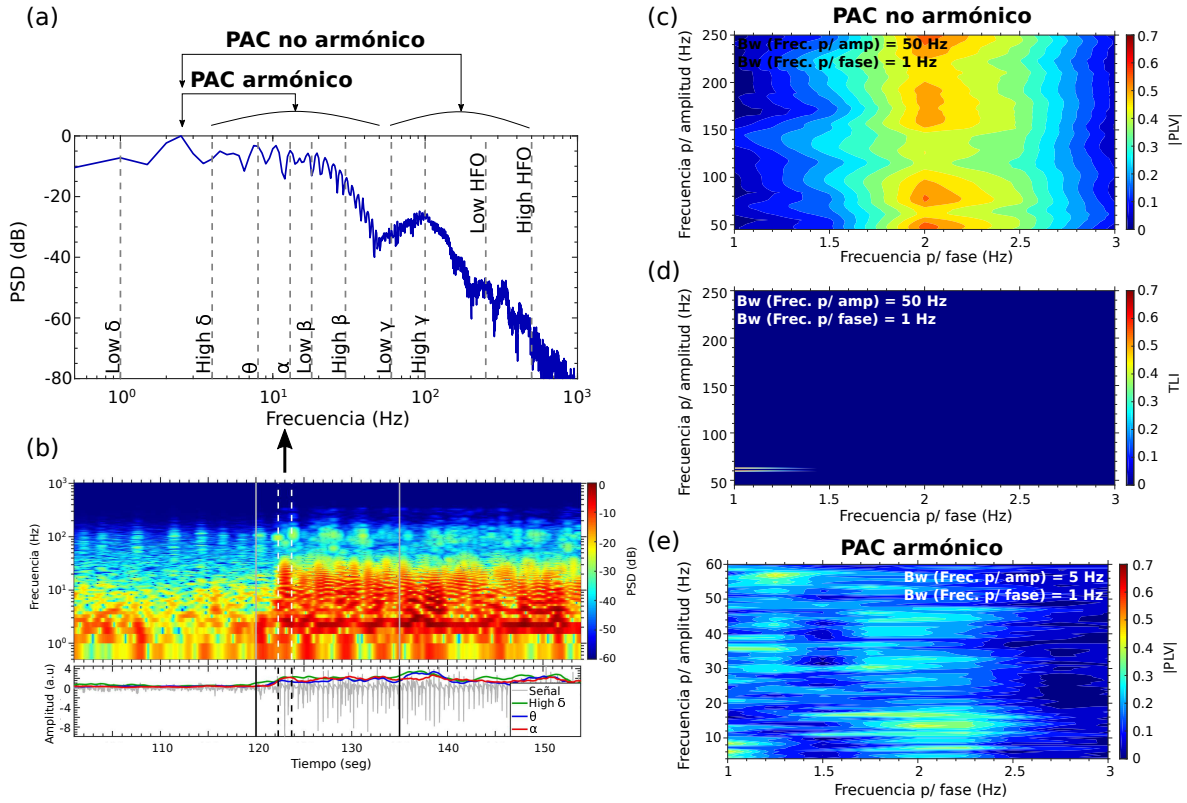


Figura 4.8: Espectrograma, comodulograma de PAC y mapa de armonicidad para la actividad ictal del paciente HRM011. (a) Espectro de potencia del registro ictal obtenido del intervalo de tiempo indicado por las líneas discontinuas verticales en el espectrograma (panel b). (b) Espectrograma de Fourier calculado con el método del periodograma modificado con una ventana de Hann en el dominio del tiempo. Las marcas de tiempo para el inicio y fin de cada crisis se indican mediante líneas verticales grises continuas. El panel inferior muestra el registro ictal (canal bipolar) obtenido de la SOZ del paciente HRM011. Además, se grafican las series temporales de potencia para bandas de frecuencia High δ (línea verde), α (línea azul) y θ (línea roja). Cada serie temporal de potencia se normalizó (*z-score*) y suavizó usando *moving-average* para mejorar la visualización (ventana de tiempo deslizante de 2 seg con superposición de 95 %). Las series temporales de potencia se obtuvieron elevando al cuadrado la envolvente de amplitud de la señal filtrada alrededor de cada banda de frecuencia de interés. (c) Comodulogramas de PAC calculados utilizando la métrica PLV en el registro ictal obtenido de la SOZ del paciente HRM011. Se utilizó filtros pasa banda (BPF) para extraer las oscilaciones de alta frecuencia (HF) con ancho $Bw_{HF} = 50$ Hz. (d) Mapa de armonicidad de TLI calculado usando los mismos BPF y de la misma actividad ictal correspondiente al comodulograma que se muestra en el panel (c). (e) Comodulograma PLV calculado a partir de la misma actividad ictal correspondiente al comodulograma que se muestra en el panel (c). En este caso, se usaron BPF estrechos para extraer las oscilaciones HF ($Bw_{HF} = 5$ Hz). La importancia estadística de los comodulogramas PLV y los mapas TLI se evaluó como se describe en la Sección 4.1.5.

4.2.4. Evolución temporal de las métricas PAC y armonicidad durante la dinámica de crisis

Con el objetivo de evaluar la conexión entre las medidas de PAC y de armonicidad con la aparición de los patrones de PAC armónicos y no armónicos, se evaluó la evolución temporal de las métricas a través de los canales bipolares de iEEG. Las Figs. 4.9 y 4.10 muestran la evolución temporal de las métricas PLV, TLI y PC durante una sola

crisis para los pacientes HEC005 y HEC002, respectivamente. En las Figs. 4.9 y 4.10, las series temporales de PLV, TLI y PC se construyeron como se describe en la Sección 4.1.4. En ambos pacientes, es posible distinguir que la intensidad del PLV (línea negra continua) aumenta cerca del inicio de la crisis en algunos canales pertenecientes a la SOZ. El perfil de propagación del patrón de PAC (línea verde punteada) se determinó a partir de los instantes de tiempo en los que la intensidad del PLV supera un dado umbral en un canal (círculos verdes rellenos). Se estableció como umbral 3 veces el valor medio del PLV calculado en el intervalo pre-ictal.

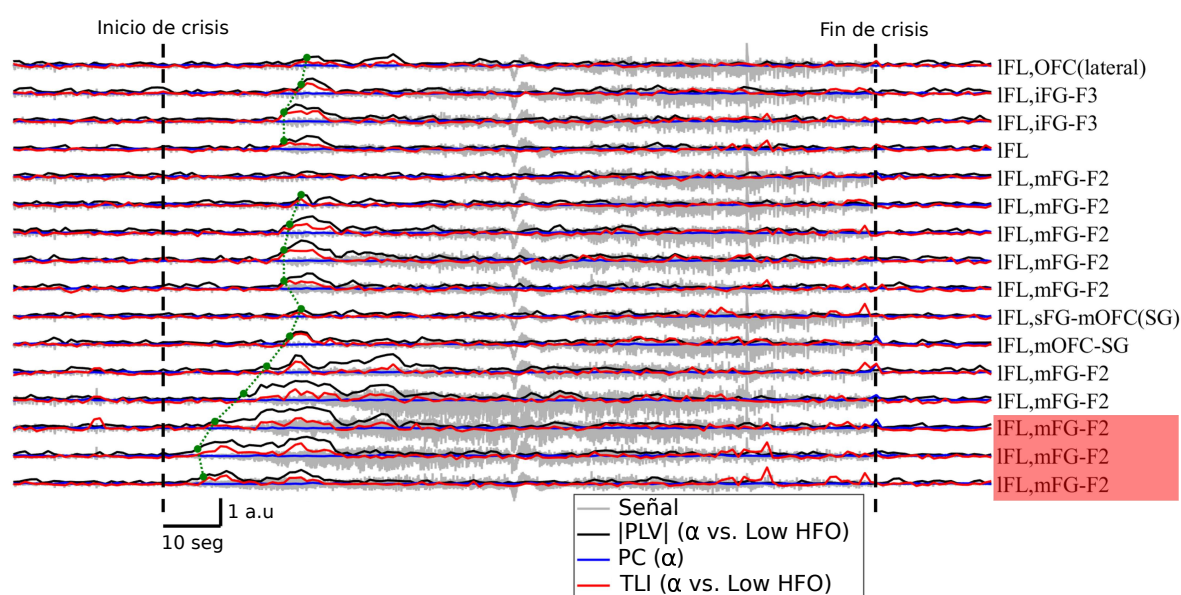


Figura 4.9: Evolución temporal de los registros junto con las medidas de PAC y armonicidad para el paciente HEC005. Las marcas de tiempo para el inicio y fin de cada crisis se indican con líneas negras discontinuas verticales. La métrica PLV que cuantifica el PAC (línea negra), el TLI que cuantifica la armonicidad (línea roja) y el PC (línea azul) se construyeron usando una *epoch* deslizando de 2 seg con 50 % superposición. En todos los casos, se eliminó el valor medio de la serie temporal TLI calculada a partir de un intervalo de tiempo de aproximadamente 20 seg de longitud ubicada justo antes del inicio de la crisis. El perfil de propagación de PAC (línea verde discontinua) se determinó a partir del instante de tiempo en cada canal bipolar (puntos verdes) en el que la serie temporal $|PLV|$ excede el umbral dado por 3 veces su valor medio calculado a partir del intervalo de tiempo pre-ictal. Los canales resaltados en rojo corresponden a la zona de inicio de las crisis. Las etiquetas de los canales bipolares del paciente HEC005 se describen en la Tabla C.3.

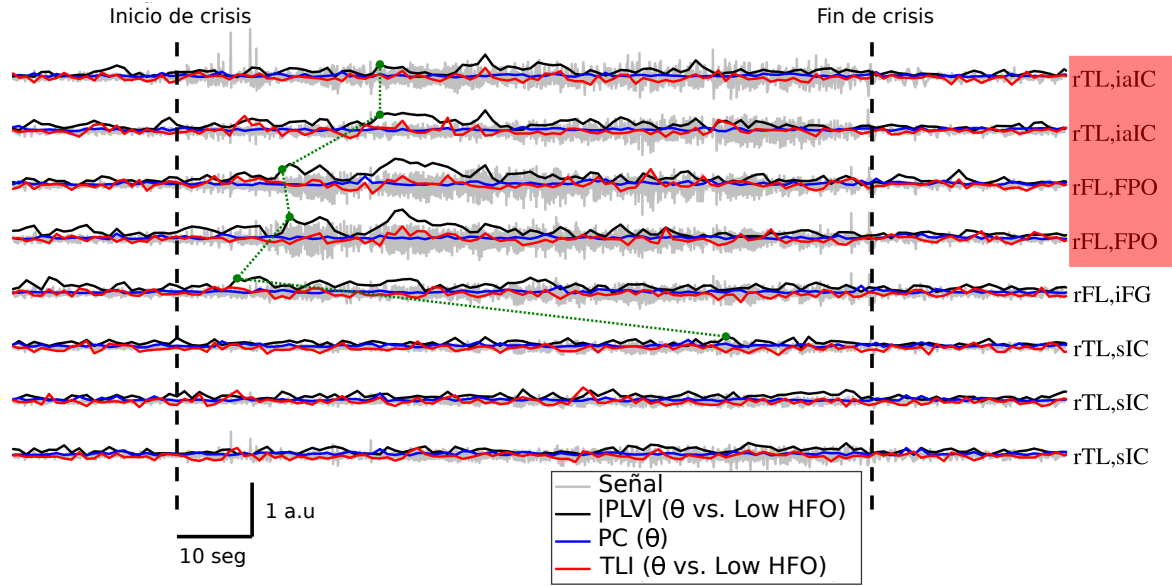


Figura 4.10: Evolución temporal de los registros junto con las medidas de PAC y armonicidad para el paciente HEC002. Las marcas de tiempo para el inicio y fin de cada crisis se indican con líneas negras discontinuas verticales. La métrica PLV que cuantifica el PAC (línea negra), el TLI que cuantifica la armonicidad (línea roja) y el PC (línea azul) se construyeron usando una *epoch* deslizante de 2 seg con 50 % superposición. En todos los casos, se eliminó el valor medio de la serie temporal TLI calculada a partir de un intervalo de tiempo de aproximadamente 20 seg de longitud ubicada justo antes del inicio de la crisis. El perfil de propagación de PAC (línea verde discontinua) se determinó a partir del instante de tiempo en cada canal bipolar (puntos verdes) en el que la serie temporal $|PLV|$ excede el umbral dado por 3 veces su valor medio calculado a partir del intervalo de tiempo pre-ictal. Los canales resaltados en rojo corresponden a la zona de inicio de las crisis. Las etiquetas de los canales bipolares del paciente HEC002 se describen en la Tabla C.4.

Dado que se usaron BPF suficientemente estrecho para obtener una componente de baja frecuencia casi sinusoidal (i.e., distribución uniforme de los valores de fase $\phi_{LF}(t)$), la serie temporal de PC (línea continua azul) se aproxima a 0 a lo largo de la dinámica en todos los canales bipolares iEEG que se muestran en las Figs. 4.9 y 4.10. Esto indica que los patrones de PAC observados no son artefactos espurios relacionados con la presencia de agrupamiento de fase en la componente moduladora LF [133, 142].

En relación con las Figs. 4.1, 4.9, 4.10 y 4.11a, es importante recordar un punto clave con respecto a la interpretación del TLI como una medida complementaria a las métricas para cuantificar PAC (e.g., PLV y KLMI). Como se mencionó en la Sección 3.7.2, aunque el estimador TLI está limitado en el rango $[0, 1]$, el valor medio de la serie temporal TLI depende del nivel de ruido presente en la señal procesada y en la longitud de *epoch* (ver Fig. 4.11a). Como consecuencia, una detección robusta debe basarse en observar la evolución de las métricas de PAC y TLI como funciones de algún parámetro de interés tales como el tiempo, los canales iEEG o las frecuencias involucradas (ver Figs. 4.7 y 4.8). Por lo tanto, el punto clave que indica la presencia de PAC armónico es el hecho de que el TLI aumenta simultáneamente con las métricas de PAC (PLV y KLMI). En este sentido, la Fig. 4.9 muestra que el comportamiento de las series

temporales de PLV y TLI es un indicador robusto sobre la presencia de PAC armónico para el paciente HEC005. Por otro lado, en el caso del paciente HEC002, la Fig. 4.10 muestra que la intensidad del PLV también aumenta cerca del inicio de la crisis en los canales pertenecientes a la SOZ. Sin embargo, en este caso el aumento simultáneo de la intensidad de TLI está muy atenuado.

El potencial de las métricas TLI y PC como herramientas complementarias a las métricas PLV y KLMI para la interpretación de los patrones de PAC se ilustra en la Fig. 4.1. La evolución temporal de estas métricas puede contrastarse con la forma de onda emergentes en los intervalos ictales, para los siete pacientes incluidos en este estudio. En particular, el patrón de PAC no armónico entre las bandas High δ vs. HFO para el paciente HRM011 se refleja por el aumento de la intensidad del PLV al inicio de la crisis sin un aumento concurrente de la intensidad de TLI.

4.3. Armonicidad de la actividad ictal determina el rendimiento del PAC ictal como biomarcador en la identificación de la SOZ

4.3.1. Análisis de características operativas del receptor

En esta sección se estudia el rol de la armonicidad de la dinámica de las crisis en el rendimiento del PAC ictal como herramienta para identificar la zona de inicio de las crisis (SOZ) comparado con la clasificación dada preoperatoriamente por los epileptólogos. Para este propósito, se implementó un análisis de características operativas del receptor (ROC).

Se construyeron las series temporales para cada métrica (i.e., potencias en bandas de frecuencia, PLV, KLMI, TLI) en los intervalos pre, post e ictal para cada canal bipolar iEEG (ver Sección 4.1.4) y para todas las crisis asociadas a cada paciente (ver Tabla C.1).

Las series temporales de potencia espectral se calcularon para todas las bandas de frecuencia enumeradas en la Tabla C.6 del Apéndice C. Además, se calcularon las series temporales de PAC (PLV, KLMI) y de armonicidad (TLI) para todas las combinaciones adecuadas entre las bandas de frecuencia moduladoras LF y moduladas HF (consulte los criterios de inclusión descritos en la Sección 4.2.1 y la Tabla C.6).

Posteriormente, se calcularon los valores medios de las series temporales pre, post e ictal (Potencia, PLV, KLMI, TLI) para cada canal bipolar iEEG, crisis y banda de frecuencia. Estos valores medios asignados a los canales bipolares de iEEG se usaron para calcular las curvas ROC. Cada curva ROC representa la tasa de verdaderos positivos (TPR: *True Positive Ratio*) como función de la tasa de falsos positivos (FPR:

False Positive Ratio) para cada combinación adecuada de bandas de frecuencia (moduladora LF vs. modulada HF). Se definió TPR como la proporción de canales bipolares pertenecientes a la SOZ que alcanza el umbral móvil. Por otro lado, se definió FPR como la proporción de canales bipolares que no pertenecen a la SOZ y que alcanza el umbral móvil. Al definir el TPR y el FPR, se tomó como verdad absoluta la información dada preoperatoriamente por los epileptólogos respecto a la clasificación de los canales involucrados en la SOZ para cada crisis. En el Apéndice C.5, se proporciona una discusión detallada sobre las curvas ROC obtenidas para los pacientes HEC005, HEC002 y HRM011 (ver Figs. C.1, C.2 y C.3).

Se cuantificó el rendimiento de cada métrica (y banda de frecuencia utilizada) como biomarcador en la clasificación de la SOZ con el valor del área entre la curva ROC y la recta $TPR = FPR$ (denotado AUC). Cuando este valor se aproxima a cero implica una clasificación aleatoria; mientras que $AUC = 0.5$ implica una clasificación perfecta. Para cada paciente, la Fig. 4.11b muestra los valores máximos de AUC asociados a las métricas de potencia espectral, PLV y KLMI. Las bandas de frecuencia correspondientes al AUC máximo se enumeran en la Tabla 4.1. Se encontró que las métricas de PAC (i.e., PLV, KLMI) exhiben un rendimiento comparable o superior al de las potencias en banda de frecuencia (ver Fig. 4.11b y Tabla 4.1).

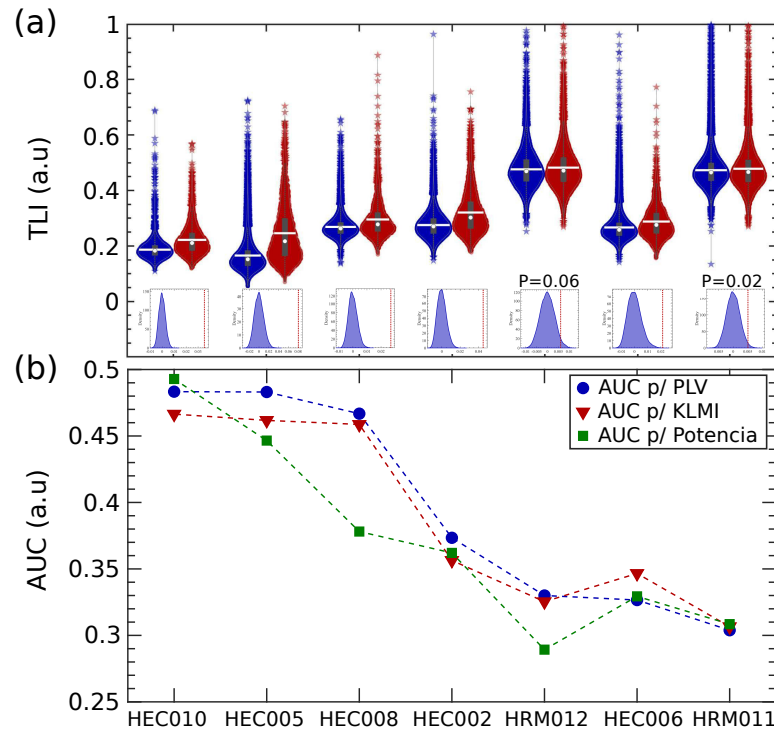


Figura 4.11: Análisis de características operativas del receptor (ROC) implementado para el intervalo de tiempo ictal. (a) Las gráficas de violín rojo y azul corresponden a las distribuciones de valores de TLI calculados en SOZ y no SOZ, respectivamente. Los recuadros grises centrales representan los percentiles 25 y 75, las líneas grises con puntos se extienden hasta los datos más extremos que no se consideran valores atípicos (1.5 veces el rango intercuartil), los marcadores de estrellas representan valores atípicos. El círculo blanco central y la línea blanca indican la mediana y la media, respectivamente. Los histogramas debajo de las gráficas de violín corresponden a la distribución de muestreo de la diferencia entre las medias de las distribuciones SOZ y no SOZ de los valores TLI. Los histogramas se calcularon mediante muestreo aleatorio sin reemplazo (1×10^4 permutaciones). La línea vertical punteada (roja) en los histogramas indica la diferencia media real entre las distribuciones SOZ y no SOZ de los valores de TLI que se muestran en los gráficos de violín correspondientes. En los casos donde no se especifica el P-value, corresponde a $P < 0.001$. (b) Valores máximos de AUC correspondientes al análisis ROC basado en las métricas de potencia espectral (Potencia) y PAC (PLV, KLMI) (ver Tabla 4.1). Los valores de AUC correspondientes a las métricas de PAC (PLV, KLMI) se calcularon para la combinación de banda de frecuencia (moduladora LF vs. modulada HF) que maximiza el rendimiento de la clasificación de la SOZ basada en PLV cuantificado por el AUC en cada paciente (consulte la Tabla 4.1).

Tabla 4.1: Bandas de frecuencias que maximizan el AUC obtenido del análisis ROC para la clasificación de la SOZ considerando intervalos ictales.

Paciente	Banda de frecuencia para Potencia (AUC_{Pot})	Bandas de frecuencia para PAC (AUC_{PAC})
HEC010	High γ (0.49)	α vs. Low HFO (0.48)
HEC005	β (0.45)	β vs. γ (0.48)
HEC008	Low δ (0.38)	θ vs. HFO (0.47)
HEC002	β (0.36)	θ vs. γ (0.37)
HRM012	HFO (0.29)	High δ vs. γ (0.33)
HEC006	High β (0.33)	θ vs. Low HFO (0.33)
HRM011	HFO (0.31)	High δ vs. HFO (0.30)

En cada paciente, se calculó el valor medio en tiempo de la serie TLI para cada crisis y cada canal bipolar iEEG. En función a la clasificación de los epileptólogos, los valores se separaron en dos distribuciones (SOZ y no SOZ) según si el canal pertenecía o no a la zona de inicio de la crisis. En este análisis se incluyeron todas las crisis y canales de cada paciente. La Fig. 4.11a presenta las distribuciones de los valores medios temporales de TLI en cada paciente. Los valores fueron calculados para la combinación de banda de frecuencia (moduladora LF vs. modulada HF) que maximiza el rendimiento (AUC) de la clasificación de la SOZ usando el estimador PLV (consulte la Tabla 4.1). Para este análisis se utilizó la prueba de permutación basada en muestreo aleatorio sin reemplazo (ver histogramas en la Fig. 4.11a).

Es importante destacar que este análisis sugiere que existe un grado de correlación entre los valores de AUC para las métricas de PAC (PLV, KLMI) y la armonicidad de la actividad ictal. Por un lado, el AUC para los estimadores PLV/KLMI es mayor en los casos donde se observa una diferencia entre las distribuciones de los valores medios de TLI en los grupos correspondientes a SOZ y no SOZ (ver Fig. 4.11). Por otro lado, la Fig. 4.12 presenta los valores AUC para las métricas PLV y TLI usando la combinación de bandas de frecuencia que maximizan el AUC en la clasificación de la SOZ basada en PLV (ver Tabla 4.1). Note que los valores de AUC para PLV y TLI mostrados en la Fig. 4.12 están altamente correlacionados. Esto sugiere que el rendimiento del PLV como biomarcador en la clasificación de la SOZ está relacionado con la armonicidad de la actividad ictal.

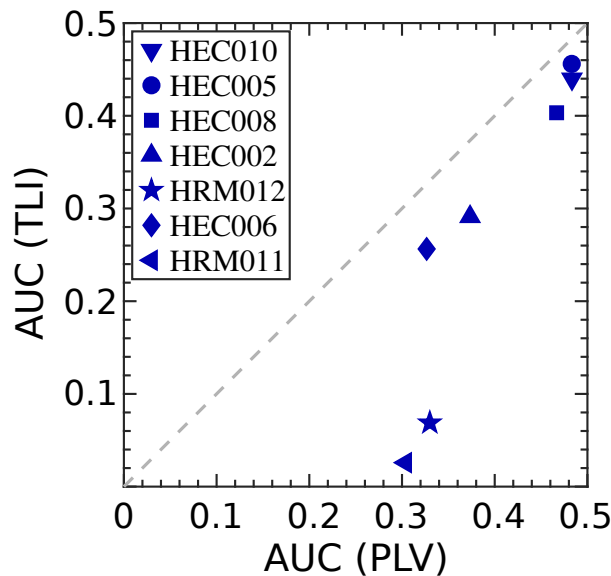


Figura 4.12: AUC para la métrica de armonicidad (TLI) como función de la AUC para PAC (PLV). Las métricas se calcularon para la combinación de bandas de frecuencia que maximizan el rendimiento de la clasificación basada en el PLV (ver Tabla 4.1).

4.3.2. Análisis bivariado inter-pacientes

Los resultados discutidos en secciones anteriores motivaron a implementar un análisis bivariado para entender cómo la armonicidad de la dinámica de las crisis se relaciona con el rendimiento del PAC ictal para identificar la SOZ en comparación con la clasificación dada preoperatoriamente por los epileptólogos.

Para cada canal bipolar iEEG y cada crisis de los pacientes, se calcularon las series temporales pre, post e ictal de las métricas PLV, KLMI y TLI (Sección 4.1.4). Estas series se calcularon para la misma combinación de banda de frecuencia (moduladora LF vs. modulada HF) la cual maximiza el rendimiento (AUC) en la clasificación de la SOZ basada en PLV (ver Tabla 4.1).

Luego, se calculó el valor medio de cada serie temporal. Como resultado, se obtuvo un conjunto de valores medios por paciente e intervalo de tiempo (pre, post e ictal). Los valores estaban ordenados como tensores de la forma $N_c \times N_{sz} \times 3$, donde N_c es el número de canales bipolares iEEG, N_{sz} es el número de crisis del paciente y el tercer eje está asociado a las métricas (PLV, KLMI, TLI).

Los tensores de valores medios fueron normalizados con *z-score* a lo largo del eje de los canales iEEG. Luego, a partir de cada tensor, se armaron $N_c \cdot N_{sz}$ muestras de la forma (PLV, TLI) y (KLMI, TLI). Por otro lado, cada muestra tiene una etiqueta (SOZ y no SOZ) asociada a la clasificación de la SOZ dada preoperatoriamente por el neurólogo. Finalmente, para cada grupo etiquetado (SOZ y no SOZ), se determinó la matriz de covarianza de las muestras (PLV, TLI) y (KLMI, TLI).

A partir de la descomposición en valores singulares de las matrices de covarianza de las muestras SOZ y no SOZ, se pudo cuantificar de manera efectiva la distancia entre los grupos como la distancia euclidiana entre los centroides de las elipses de error en el plano PAC (PLV, KLMI) vs. armonicidad (TLI).

Las Figs. 4.13b y 4.13c presentan las muestras de valores medios normalizados de los grupos SOZ (círculos rojos) y no SOZ (círculos azules) en el plano PAC vs. armonicidad (i.e., PLV vs. TLI) para los pacientes HEC005 y HRM011.

La Fig. 4.13b muestra que el vector que separa los centroides de los grupos SOZ y no SOZ (segmento negro sólido) está sobre la diagonal. Esto es una evidencia más de la presencia de PAC armónico en la actividad ictal del paciente HEC005. En cambio, la Fig. 4.13c muestra que la separación entre los grupos SOZ y no SOZ durante el intervalo ictal es mucho mayor a lo largo del eje PLV respecto al eje TLI. Esto es consistente con la presencia de PAC no armónico entre las bandas High δ vs. HFO en la actividad ictal del paciente HRM011.

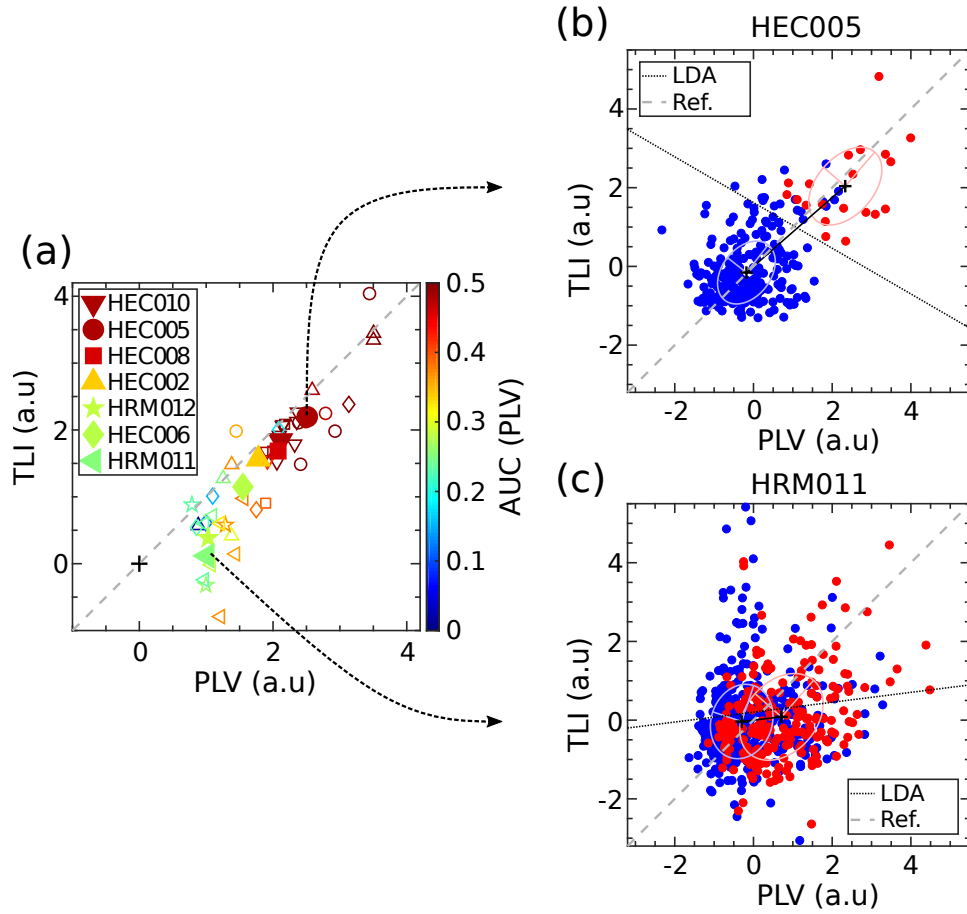


Figura 4.13: Análisis bivariado implementado para el intervalo ictal. (a) Distancia entre los centroides de las elipses de error. La cruz negra en el origen indica el centro de la elipse de las muestras no SOZ; mientras que los marcadores de color representan los centroides para las elipses de las muestras SOZ. Los marcadores rellenos fueron computados usando todas las crisis de cada paciente. Por otro lado, los marcadores vacíos están asociadas a crisis individuales. (b, c) Las muestras de valores medios (PLV, TLI) normalizados de todas las crisis de cada paciente. Con rojo y azul se indican los grupos SOZ y no SOZ, respectivamente. Los autovectores de la matriz de covarianza se muestran en la elipse correspondiente. La línea negra punteada corresponde a la frontera resultante del análisis discriminante lineal (LDA) y la línea gris es una referencia.

La Fig. 4.13a muestra la distancia entre los centroides de las elipses de error calculadas a partir del intervalo ictal para los siete pacientes. En la Fig. 4.13a, la cruz negra indica el centroide de la elipse para las muestras no SOZ; mientras que los marcadores de color representan los centroides de las elipses para las muestras SOZ. Es importante notar que las Figs. 4.13b, 4.13c y los marcadores rellenos en la Fig. 4.13a fueron calculados incluyendo todas las crisis de cada paciente. Por otro lado, los marcadores vacíos en la Fig. 4.13 fueron obtenidos aplicando el mismo procedimiento descrito arriba para cada crisis individual.

Observe que los marcadores mostrados en la Fig. 4.13a están ubicados alrededor de la diagonal en el plano (PLV, TLI). Esto indica que el incremento de la distancia entre los centroides (indicador de una mejor clasificación) es acompañado por un aumento en la armonicidad medida por el TLI.

Entonces, considerando los siete pacientes analizados en este estudio, el PAC ictal armónico rinde mejor que el PAC ictal no armónico en la identificación de la SOZ comparado con la clasificación dada por los epileptólogos (ver la escala AUC en la barra de color en la Fig. 4.13a). Además, el comportamiento observado en la Fig. 4.13a es independiente de la métrica usada para cuantificar PAC (ver Fig. C.4 en C.6). Más aún, los resultados del análisis para los intervalos pre, post e ictal muestra que la relación entre el rendimiento del PAC para identificar la SOZ y la armonicidad es específica del periodo ictal (Fig. 4.14)

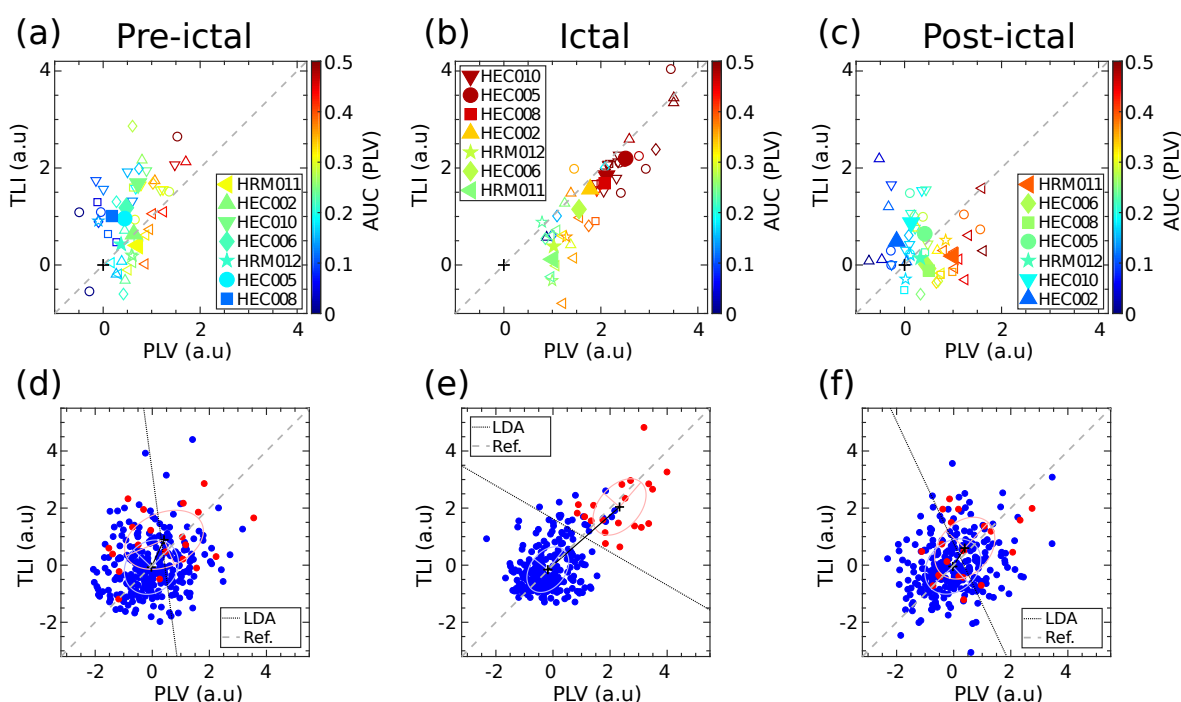


Figura 4.14: Análisis bivariado implementado para los intervalos pre-ictal, ictal y post-ictal. (a,b,c) Distancia entre los centroides de las elipses de error. La cruz negra en el origen indica el centro de la elipse de las muestras no SOZ; mientras que los marcadores de color representan los centroides para las elipses de las muestras SOZ. Los marcadores rellenos fueron computados usando todas las crisis de cada paciente. Por otro lado, los marcadores vacíos están asociadas a crisis individuales. (d,e,f) Las muestras de valores medios (PLV, TLI) normalizados de todas las crisis del paciente HEC005. Con rojo y azul se indican los grupos SOZ y no SOZ, respectivamente. Los autovectores de la matriz de covarianza se muestran en la elipse correspondiente. La línea negra punteada corresponde a la frontera resultante del análisis discriminante lineal (LDA) y la línea gris es una referencia.

4.3.3. Análisis bivariado intra-paciente

Los resultados presentados en la sección anterior fueron obtenidos aplicando el análisis bivariado considerando una sola combinación de bandas de frecuencia en cada paciente. Esta combinación es la que maximiza el rendimiento (AUC) de la clasificación de la SOZ usando el estimador PLV en cada paciente (ver Tabla 4.1). En esta sección, se presenta el mismo estilo de análisis para todas las combinaciones posibles de bandas de frecuencias LF y HF (ver criterios en la Sección 4.3.1).

La Fig. 4.15 muestra la distancia entre los centroides de las elipses en el plano (PLV, TLI) para el intervalo ictal, incluyendo todas las crisis en cada paciente y tomando como parámetro las combinaciones de bandas de frecuencia. La cruz negra en el origen y los marcadores de colores representan los centroides de las elipses para las muestras no SOZ y SOZ, respectivamente.

Note que para el paciente HEC005 en la Fig. 4.15a, el incremento de la distancia entre los centroides es a lo largo de la diagonal en el plano (PLV, TLI) al igual que en el análisis inter-pacientes (ver Fig. 4.13a y C.4a). Esto está asociado a la presencia de PAC ictal armónico. Por otro lado, la ausencia de este comportamiento en el paciente HRM011 que se muestra en la Fig. 4.15c, sugiere la presencia de PAC ictal no armónico en este paciente.

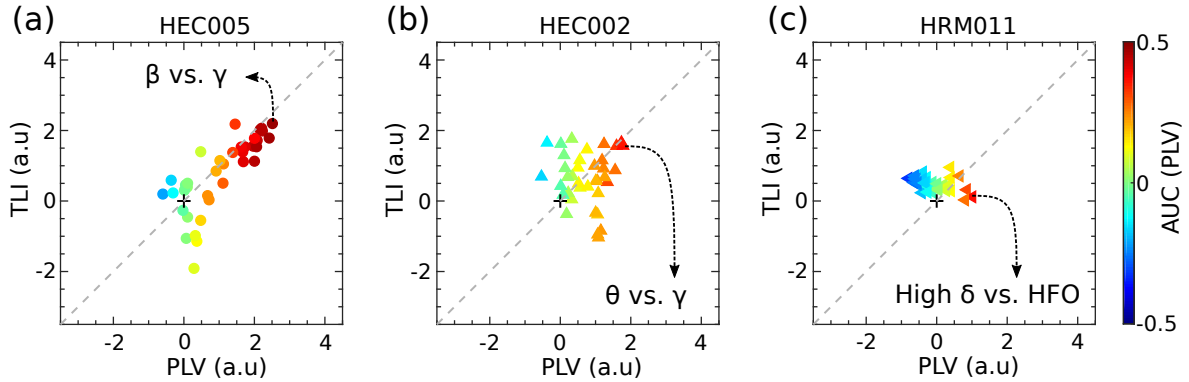


Figura 4.15: Análisis intra-paciente implementado para el intervalo ictal. Distancia entre los centroides de las elipses de error, incluyendo todas las crisis de cada paciente y tomando la combinación de pares de frecuencias como parámetro. La cruz negra en el origen y los marcadores de colores representan los centroides de las elipses para las muestras no SOZ y SOZ, respectivamente. En cada paciente, se indica la combinación de bandas de frecuencia (LF vs. HF) que maximiza el AUC de la clasificación de la SOZ basada en el PLV (ver Tabla 4.1). (a) HEC005 (b) HEC002 (c) HRM011.

4.4. Discusión

En este capítulo, se analizaron registros neuronales LFP de pacientes con epilepsia focal fármaco-resistente. Se demostró que los algoritmos tradicionales destinados a evaluar PAC (e.g., PLV, KLMI) pueden informar niveles significativos de PAC en ausencia de bandas de frecuencia independientes debido a la presencia de componentes espectrales armónicas en la actividad ictal. Esto se debe a que la dinámica oscilatoria acoplada de frecuencias independientes (i.e., PAC no armónico) y la actividad ictal no sinusoidal (i.e., PAC armónico) producen firmas similares en el espectro de Fourier y son casi indistinguibles para los filtros lineales.

En el análisis presentado, se consideraron las bandas de frecuencia convencionales para la actividad cerebral humana (ver Tabla C.6 del Apéndice C). En el espectro de Fourier que se muestra en la Fig. 4.3c (paciente HEC005), es posible distinguir la

componente espectral fundamental, el primer armónico espectral y los armónicos de orden superior en las bandas α , β y γ , respectivamente. En el espectro que se muestra en la Fig. 4.3d (paciente HEC002), la componente espectral fundamental se encuentra en la banda θ , el primer armónico espectral en la banda α y el segundo armónico espectral en la banda β . Un caso similar se observa en el espectro que se muestra en la Fig. 4.8a (paciente HRM011) donde la componente espectral fundamental está en la banda δ , componentes armónicas se extienden hasta la banda Low γ y hay relieves en las bandas High γ y HFO.

Estos casos muestran que las bandas de frecuencia consideradas capturan la componente espectral fundamental en una banda específica y los armónicos espectrales en otras bandas de frecuencias más altas y separadas. Es importante destacar que esto se observó constantemente en los siete pacientes incluidos en este estudio. Por lo tanto, las bandas de frecuencia informadas en la Tabla C.6 fueron particularmente convenientes para implementar el análisis cuantitativo de PAC dado que se requiere separar el ritmo lento (modulador LF) de las oscilaciones de alta frecuencia (modulada HF) mediante filtrado lineal.

4.4.1. PAC armónico ictal como un factor de confusión

Estudios recientes han demostrado la relevancia de PAC en la detección de crisis epilépticas [117, 168, 170, 178]. También, se ha planteado la hipótesis de que el PAC ictal podría proporcionar información más directa (en comparación con el PAC interictal) para delimitar las regiones cerebrales responsables de la generación de crisis habituales [168, 172]. Varios estudios retrospectivos basados en el resultado quirúrgico post-operatorio de pacientes con epilepsia, han demostrado la relevancia clínica del PAC ictal como un biomarcador para mejorar la identificación espacial de los límites de resección asociados al núcleo ictal de los registros de iEEG con macroelectrodos [115, 169, 179, 180].

Utilizando registros invasivos con macro y microelectrodos en pacientes con epilepsia, estos estudios demostraron que los aumentos transitorios y repetitivos de la amplitud de una banda de alta frecuencia (80 Hz - 150 Hz) están sincronizados en fase a un ritmo lento (1 Hz - 25 Hz). Este fenómeno se conoce como *phase-locked high gamma* (PLHG) y correlaciona con la aparición de *firing bursts* de múltiples unidades sincronizadas en la región cerebral asociada a la crisis [115]. Esta evidencia indica que el PAC no armónico entre la fase de oscilaciones moduladoras (High δ a β) y la amplitud de una componente modulada (High γ y frecuencias más alta) puede usarse para la identificación de los *firing bursts* asociados a los cambios de despolarización paroxística (PDS) que se desarrollan dentro de la región ictal [115, 169].

Las medidas tradicionales de PAC (i.e., PLV, KLMI) y la métrica de PLHG no

distinguen al PAC armónico ya que los ritmos lentos no sinusoidales (e.g., en la banda δ) pueden producir componentes espectrales armónicas prominentes que se extienden dentro de la banda γ (ver Figs. 4.3, 4.7 y 4.8). Por otro lado, en el trabajo [103] se ha demostrado que las oscilaciones independientes acopladas (PAC no armónico) y las formas de onda repetitivas (PAC armónico) que emergen en la corteza humana durante una tarea de memoria episódica producen PAC. Sin embargo, ambos patrones de PAC reflejan dos mecanismos neuronales distintos que están anatómicamente segregados en el cerebro humano.

En resumen, esta evidencia indica que la caracterización cuantitativa de la armonicidad propuesta en los Capítulos 3 y 4 para distinguir efectivamente entre PAC armónico y no armónico es relevante para la interpretación adecuada de los mecanismos neuronales subyacentes.

4.4.2. Implicaciones para la mejora de terapias

En el contexto de epilepsia, no distinguir entre la aparición de PAC armónico y no armónico puede llevar a conclusiones erróneas sobre los mecanismos ictales subyacentes. Por esto, el análisis de armonicidad propuesto es de utilidad clínica relevante. Los mecanismos de la propagación de crisis asociados a la despolarización paroxística (PDS) y a los cambios despolarizantes restringidos (RDS) [180, 181] se han asociado a ritmos sinápticos lentos. En general, estos ritmos son detectables con macroelectrodos clínicos en forma de LFP constituido por formas de onda no sinusoidales (i.e., PAC armónico). Como consecuencia, ni los ritmos de baja frecuencia del LFP ni los patrones de PAC armónico se pueden usar de manera confiable para diferenciar entre el núcleo ictal y el área de penumbra.

Es importante destacar que el *firing burst* rítmico hipersincronizado y acoplado a la fase del ritmo sináptico lento está solo presente durante los PDS. Además, produce un patrón de PAC no armónico con la componente modulada perteneciente a las bandas HFO y High γ . Dado que este patrón de PAC no armónico es específico de las áreas corticales involucradas (núcleo ictal), constituye un biomarcador clínicamente relevante que podría usarse para ayudar a la identificación espacial de los límites de resección de los registros de iEEG con macroelectrodos. La métrica TLI posibilita diferenciar cuantitativamente los patrones de armónico y no armónico que coexisten durante la actividad ictal en los LFP registrados con macroelectrodos clínicos (ver Figs. 4.3, 4.7 y 4.8). Por lo tanto, el análisis de la armonicidad proporciona información valiosa que podría utilizarse para evaluar el alcance de las diferentes regiones ictales y los mecanismos asociados de propagación de crisis. En la Fig. 4.16 se muestra una representación esquemática de los patrones de PAC asociados a los mecanismos PDS y RDS discutidos anteriormente.

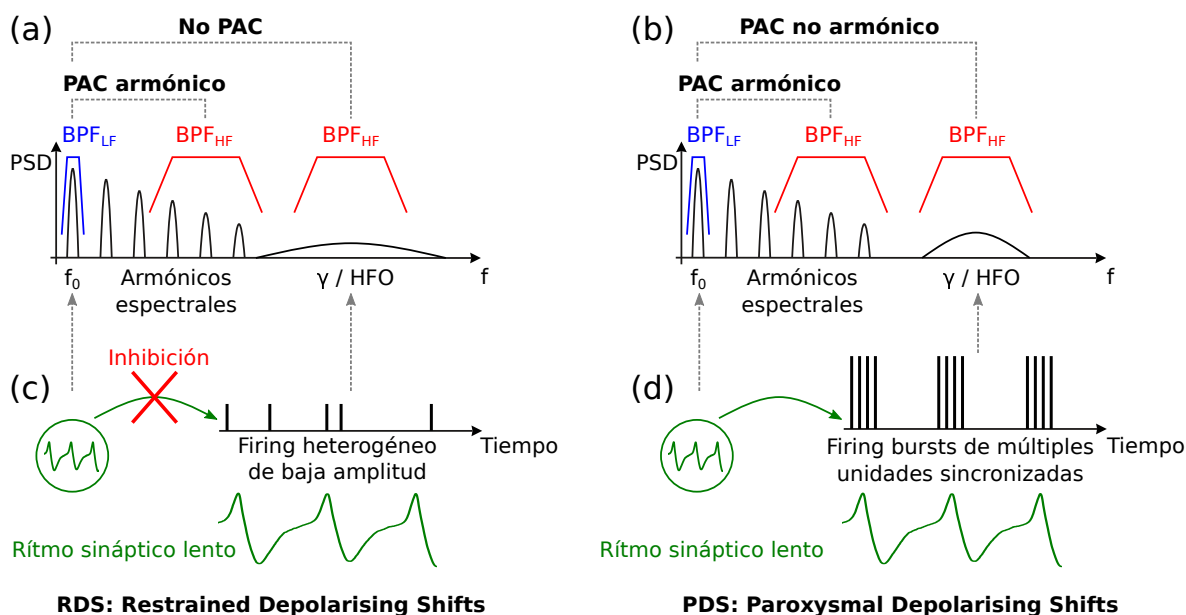


Figura 4.16: Representación esquemática de los mecanismos neuronales y los patrones de CFC asociados. (a,b) Espectro de Fourier para patrones de PAC armónicos y no armónicos emergentes observados en señales LFP y asociados a los mecanismos de propagación de crisis. (c,d) Ritmo sináptico lento no sinusoidal (curva verde) y patrones de *spikes* (líneas verticales) asociados a los mecanismos de propagación de las crisis denominados cambios despolarizantes restringidos (RDS) y cambios despolarizantes paroxísticos (PDS). En los espectros de potencias, se indican la frecuencia fundamental de la oscilación no sinusoidal f_0 y los filtros pasa banda para la banda de baja frecuencia BPF_{LF} y alta frecuencia BPF_{HF}.

4.4.3. TLI como herramienta complementaria para asistir a los análisis clínicos de registros iEEG

Se encontró que en los análisis inter-pacientes (Figs. 4.11, 4.13, 4.14 y C.4) e intra-pacientes (Fig. 4.15), la armonicidad cuantificada por la métrica TLI se correlaciona con el rendimiento del PAC ictal para reproducir la clasificación de la SOZ dada preoperatoriamente por los epileptólogos. Además, todos los pacientes estudiados que se someten a cirugía de epilepsia resectiva (todos excepto el paciente HEC010, ver Tabla C.1) presentan un buen resultado (i.e., clase Engel I o II [169]). En resumen, estos resultados sugieren que cuanto mayor sea la armonicidad de la actividad ictal, mejor será el rendimiento de clasificación del biomarcador PAC para identificar de manera efectiva los canales involucrados en la SOZ. Como conclusión, esta evidencia indica que el análisis de cómo se agrupan los canales bipolares de iEEG en el plano PAC vs. armonicidad podría utilizarse para ayudar al análisis de visual de los registros de iEEG realizados por los epileptólogos para definir la SOZ (aprox. 1 Hz - 30 Hz [180]). Además, la evolución temporal de las métricas de PAC y armonicidad son informativas sobre la propagación de la crisis a través de los canales iEEG (ver Figs. 4.9 y 4.10). Esto último también tiene relevancia clínica, ya que, tradicionalmente, se presume que el núcleo ictal es identificable a partir de los cambios iniciales visualizados de la señal

EEG ictal [169].

4.4.4. Limitaciones y consideraciones metodológicas

Los análisis presentados en este capítulo conforman un estudio observacional retrospectivo y este aspecto debe considerarse en la interpretación de los resultados. Las observaciones sugieren que la armonicidad espectral desempeña un papel relevante en relación con la interpretación de los mecanismos ictales subyacentes y el análisis visual de los registros invasivos destinados a definir la SOZ. Específicamente, se encontró que una mejor clasificación de la SOZ basada en el biomarcador de PAC fue acompañada por un aumento en la armonicidad del patrón de PAC. Además, todos los pacientes estudiados sometidos a cirugía resectiva (todos excepto el paciente HEC010) presentaron un buen resultado (clase Engel I o I - ver [169]). Estas observaciones en conjuntos sugieren que cuanto mayor es la armonicidad de la actividad ictal, mejor es el rendimiento del biomarcador PAC en la clasificación para identificar efectivamente los canales involucrados en la SOZ. Con base en esta evidencia, se propone que la incorporación de la armonicidad espectral como un biomarcador complementario en la evaluación clínica puede mejorar la delineación efectiva de la SOZ. Aunque se identificaron una variedad de formas de onda y patrones de PAC en los registros analizados de iEEG, no se pueden agregar más conclusiones en esta etapa sin estudios retrospectivos y prospectivos adicionales con una población más grande de pacientes específicamente diseñados para evaluar esta hipótesis. Además, cabe enfatizar que los análisis inter-área de la armonicidad y PAC son necesarios para abordar el problema inverso asociado a inferir la dinámica neuronal multidimensional subyacente utilizando registros espaciales dispersos y unidimensionales.

Capítulo 5

Mecanismos asociados a la Estimulación Cerebral Profunda

“En el momento en que entendí esto, que mi parkinson era la única cosa que no iba a cambiar, empecé a mirar las cosas que sí podía cambiar, como la forma en que se financia la investigación.”

— Michael J. Fox

La estimulación cerebral profunda (DBS) es una técnica ampliamente utilizada para tratar etapas avanzadas de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. En el caso de trastornos motores (e.g., Enfermedad de Parkinson - PD) relacionados con la disfunción de los ganglios basales (BG), se han identificado varios mecanismos de acción asociados a la terapia DBS, los cuales pueden estar involucrados simultáneamente o en secuencia. Sin embargo, dada la amplia estructura interna de la red BG-tálamo-cortical (BGTC) y su compleja interacción con la estimulación eléctrica, aún no se ha identificado un mecanismo clave común subyacente a las configuraciones clínicas relevantes de DBS [66, 67]. Comúnmente se supone que el principal mecanismo de DBS para la mejora de los síntomas en la PD es la supresión de las oscilaciones de la banda β (13-35 Hz en humanos) [68]. Esta hipótesis se basa en la reducción de las oscilaciones β en pacientes tratados con levodopa y su correlación con la mejoría clínica [60, 61, 69]. Por otro lado, hay menos evidencia sobre la correlación entre las oscilaciones β y los síntomas clínicos en el estado sin medicación [68]. Sin embargo, aún no se ha demostrado la importancia funcional de las oscilaciones β excesivas en términos de una conexión causal con los síntomas de la PD.

Una de las características más llamativas de la terapia DBS para la PD es que el patrón de estimulación debe aplicarse con un conjunto muy específico de parámetros para que sea efectiva. Generalmente, se logra un balance óptimo entre la aparición de

efectos secundarios y la mejora de los síntomas, utilizando frecuencias de estimulación superiores a 100 Hz, pulsos de corta duración (60-100 μ s) y amplitudes entre 1 y 3 mA [16, 182–186]. En la mayoría de los casos, otras configuraciones de parámetros no tienen efecto o agravan los síntomas [15, 16, 187, 188]. La efectividad clínica de la estimulación de alta frecuencia superior a 100 Hz (HFS: *High Frequency Stimulation*) resulta sorprendente dado que el alivio de los síntomas motores de la PD es concurrente con la reducción de oscilaciones β exageradas, cuya frecuencia es al menos tres veces más baja.

Para comprender este comportamiento, se han propuesto varias hipótesis sobre el mecanismo de acción de DBS. Por ejemplo, en [189] se analiza el bloqueo de la transmisión axonal generada por la HFS. En [190] se estudia la activación de un circuito cortical resonante causado por potenciales de acción antidrómicos. En este caso, la eficacia del mecanismo depende de la frecuencia de resonancia del circuito cortical. Por otro lado, [191] muestra que impulsar la actividad cortical a la banda γ (60-90 Hz) puede mejorar el rendimiento del sistema motor.

En varios estudios experimentales y de modelado, se enfatiza que los patrones de actividad producidos por el paradigma *open-loop* DBS son altamente regulares [188, 192–196]. En particular, sus resultados indican que por encima de una frecuencia crítica, la HFS terapéutica modifica la actividad parkinsoniana intrínseca de los núcleos involucrados, generando un patrón regular de alta frecuencia sincronizado con la estimulación. Por lo tanto, a través del circuito BGTC, la HFS regulariza los patrones de actividad neuronal que anulan las oscilaciones patológicas en la banda β . Esta interrupción evita que la actividad patológica se transmita dentro de los ganglios basales [193, 196]. En este sentido, los resultados de [195] respaldan la idea de que la HFS funciona regularizando la actividad de los ganglios basales y, por lo tanto, permitiendo una correcta propagación de la información (ó comandos motores) en el tálamo [195].

En este capítulo, se analizan diversos posibles mecanismos de DBS sobre la dinámica de la red BGTC. Utilizando técnicas analíticas y numéricas, se estudiaron estos mecanismos en dos modelos: arquitectura reducida de dos núcleos y arquitectura de núcleos unidimensionales. Se encontró que los rangos óptimos para los principales parámetros de los patrones de estimulación pueden ser determinados sin tener en cuenta los detalles biofísicos de la red BGTC. En particular, se muestra que el rango clínicamente relevante para la frecuencia e intensidad del patrón de estimulación es una propiedad emergente de la dinámica global de la red BGTC y que puede entenderse utilizando modelos descriptivos de campo medio. Además, se presenta un mecanismo de acción de DBS asociado al *resetting* de la actividad, el cual proporciona una explicación natural sobre la ineficacia de los patrones de estimulación irregulares (i.e., aperiódicos) que se ha observado anteriormente en modelos de fisiopatología de la PD.

5.1. Detalles de implementación

5.1.1. Potenciales de campo local y estimulación

Con el objetivo de estudiar la interacción entre la estimulación y la dinámica intrínseca de la red BGTC, se modelaron las señales de estimulación eléctrica (DBS) y los potenciales de campo local (LFP). En la arquitectura de núcleos unidimensionales (Fig. 2.2 del Capítulo 2), se incluyó una función de modulación espacial F para las señales DBS y LFP. La función $F(\theta_i - \theta)$ depende de la distancia angular $|\theta_i - \theta|$ entre la coordenada de la neurona i (denotada θ_i) y la ubicación del electrodo (denotada θ) [197]. Además, F tiene un parámetro de volumen θ_{ef} , el cual puede representar al volumen efectivo del tejido activado por la estimulación (VTA) ó el volumen efectivo del tejido neuronal que contribuye a la señal LFP.

En el modelo (ver Fig. 2.2), la señal LFP $\Phi(\theta^C, t)$ se obtiene a partir de las entradas sinápticas en el núcleo C (corteza motora). Más precisamente, se cumple que

$$\Phi(\theta^C, t) = \sum_{i \in C} F(\theta_i^C - \theta^C) I_i(t), \quad (5.1)$$

donde θ^C y θ_i representan las posiciones angulares del electrodo y la neurona $i \in C$, respectivamente.

Por otro lado, el electrodo de estimulación provee una entrada externa H_i^{STN} a las neuronas del STN (núcleo subtálmico) de la forma,

$$H_i^{STN}(t) = F(\theta_i^{STN} - \theta^{STN}) H^{DBS}(t). \quad (5.2)$$

En la Ec. 5.2, H^{DBS} denota el patrón temporal de la estimulación. En particular, se estudiaron patrones de estimulación regulares (i.e., periódicos) e irregulares (i.e., aperiódicos) descritos en la próxima sección.

Tanto en la medición como en la estimulación, $F(\theta_i - \theta)$ es proporcional a una versión periódica de la distribución de Cauchy. Es decir,

$$F(\theta_i - \theta) = \frac{1}{1 - (1 - \frac{1}{p}) \left(\frac{\cos(\theta_i - \theta) - 1}{\cos(\theta_{ef}/2) - 1} \right)}, \quad (5.3)$$

donde θ_{ef} representa el VTA o el volumen efectivo del tejido que contribuye a la síntesis del LFP en el caso de los electrodos de estimulación y medición, respectivamente. La Ec. 5.3 indica que si la distancia entre la neurona i y el electrodo es menor que $\frac{\theta_{ef}}{2}$, la contribución F es mayor que el umbral p .

La distribución de Cauchy es consistente con los resultados reportados en [197], donde se muestra que la contribución al LFP de una neurona localizada lo suficientemente

lejos de los electrodos decae como $\frac{1}{r^2}$, siendo r la distancia desde el electrodo.

Para ambos electrodos (sensor y estimulador), se fijó el umbral $p = 0.01$ y además, se consideraron las posiciones angulares $\theta^C = \theta^{STN} = 0$. Por otro lado, el volumen efectivo θ_{ef} de cada electrodo se obtuvo a partir de los datos experimentales sobre los volúmenes de los ganglios basales.

Los valores típicos de volumen efectivo v_{ef} para los electrodos de estimulación están alrededor de 100 mm^3 [198]; mientras que para los electrodos sensores, $v_{ef} \sim 40 \text{ mm}^3$ [199]. En las simulaciones, estos valores fueron comparados con el tamaño real de los ganglios basales usando la regla

$$\frac{vol_{ef}}{vol_{\alpha}} = \frac{\theta_{ef}^{\alpha}}{2\pi}. \quad (5.4)$$

En la tabla 5.1 se indican los volúmenes de cada grupo neuronal usados en la Ec. 5.4.

Tabla 5.1: Volumen de las diferentes poblaciones neuronales.

Ganglio α	$vol_{\alpha} (\text{mm}^3)$
C	36900
STN	195
St	8735
GPI	668
Th	10981

En el caso del modelo reducido de dos núcleos (Fig. 2.3 del Capítulo 2), la estimulación se aplica sobre el nodo 2 (entrada externa H_2) y la salida del sistema es la corriente del nodo I_1 . Dado que esa arquitectura no presenta una geometría, el término de modulación espacial no contribuye (i.e., $F = 1$).

5.1.2. Patrones de estimulación

En el caso de patrones de estimulación regulares, se usaron trenes de pulsos periódicos monopolares y de forma rectangular y triangular. Los patrones están caracterizados por un frecuencia fundamental f_{DBS} , un ancho de pulso δ y una amplitud H_0^{DBS} . Por otro lado, se construyeron patrones de estimulación irregular con diferentes grados de variabilidad v_f . Cada tren DBS irregular se construyó como un proceso sin memoria donde el tiempo entre pulsos consecutivos era una variable aleatoria $\frac{1}{f}$. Cada valor de frecuencia instantánea f es una muestra aleatoria de la distribución Gamma [195] con valor medio $\langle f \rangle = 130 \text{ Hz}$. La densidad de probabilidad correspondiente a la frecuencia instantánea es

$$\rho(f) = \frac{\lambda^k}{\Gamma(k)} \exp(-\lambda f) f^{k-1}, \quad (5.5)$$

donde Γ , $k = v_f^{-2}$ y $\lambda = \frac{k}{\langle f \rangle}$ denotan a la función Gamma, al parámetro de forma y al parámetro de escala, respectivamente.

5.1.3. Método de análisis

Para cuantificar las dinámicas oscilatorias observadas en las simulaciones, se calculó el estimador de densidad espectral de potencia (PSD: *Power Spectral Density*) para las señales LFP utilizando el método del periodograma modificado [200] con una ventana gaussiana en el dominio del tiempo. Luego, se calculó la potencia en la banda β (10-20 Hz) normalizada con respecto a la obtenida en la condición patológica sin DBS. Además, en los modelos de BGTC, se caracterizó la actividad de los núcleos calculando el valor cuadrático medio A_i^{rms} de su actividad instantánea correspondiente A_i .

5.2. Mecanismo de cancelación polo-cero en el modelo reducido de oscilador

Para la arquitectura reducida de dos núcleos (Fig. 2.3), se desea evaluar en qué condiciones la estimulación periódica puede conducir a la supresión (total o parcial) de las oscilaciones patológicas en la banda β . Primero, se analizó la dinámica de la red BGTC en el estado lineal: $I_i > T_i$ ($i = 1, 2$). Aplicando la Transformada de Laplace unilateral a ambos lados de las ecuaciones diferenciales (ver Ecs. 2.4 y 2.5) se obtiene,

$$\tau_i s \hat{m}_i(s) = -\hat{m}_i + G_j \hat{m}_j(s) e^{-s\Delta_j} + \hat{H}_i(s) - \frac{T_i}{s}, \quad (5.6)$$

donde se consideró la condición inicial $m_i(t) = 0$ si $t \leq 0$ y $i, j = 1, 2, j \neq i$.

La solución del sistema lineal resulta

$$\hat{m}_i = \frac{G_j e^{-s\Delta_j} r_j + (1 + \tau_j s) r_i}{p(s)}, \quad (5.7)$$

donde $r_i = \hat{H}_i(s) - \frac{T_i}{s}$.

En el contexto de la teoría de control, los polos de \hat{m}_i definen la dinámica del sistema. Los polos de la función \hat{m}_i son los ceros de la función característica $p(s)$ dada en la Ec. 3.4. En particular, si $p(i\omega) = 0$ entonces existe un par de polos imaginarios conjugados $\pm i\omega$, los cuales generan soluciones oscilatorias con frecuencia $\frac{\omega}{2\pi}$. Bajo esta condición, es posible ajustar los parámetros de estimulación H_2 para que los ceros de \hat{m}_i (Ec. 5.7) coincidan con sus polos imaginarios conjugados $\pm i\omega$ y se pueda cancelar la oscilación. Este mecanismo se llama *cancelación polo-cero*.

Para un tren de pulsos H_2 con frecuencia fundamental f_{DBS} , ancho de pulso δ y amplitud H_0^{DBS} , se obtiene la siguiente condición para la cancelación polo-cero,

$$H_0^{DBS} \frac{\sin(\omega\delta/2)}{\sin(\omega/2f_{DBS})} e^{i\omega(\frac{1}{f_{DBS}} - \delta)/2} = z(H_1, G_1, G_2, \mu, \tau, T_1, T_2, \Delta_1, \Delta_2, \omega) \quad (5.8)$$

donde $z \in \mathbb{C}$ depende solamente de los parámetros del sistema (ver Apéndice D). La Ec. 5.8 muestra que para cada conjunto de parámetros de DBS ($f_{DBS}, \delta, H_0^{DBS}$), hay una única frecuencia cancelada $\frac{\omega}{2\pi}$.

La frecuencia de estimulación f_{DBS} determina dos aspectos. Primero, analizando las condiciones de magnitud y fase que emergen de la Ec. 5.8, se obtiene que la frecuencia cancelada depende solamente de la diferencia $\frac{1}{f_{DBS}} - \delta$. En la Fig. 5.1a, para los parámetros de estimulación en el rango clínicamente relevante ($f_{DBS} \gtrsim 100$ Hz, $\delta \sim 60$ -100 μ s), el mecanismo de cancelación polo-cero elimina exclusivamente oscilaciones pertenecientes a la banda γ . En cambio, para valores de f_{DBS} y δ fuera del rango clínicamente relevante ($\frac{1}{f_{DBS}} - \delta > 10$ ms) el mecanismo de cancelación polo-cero es capaz de eliminar oscilaciones pertenecientes a la banda β .

Segundo, para una dada frecuencia cancelada, la amplitud H_0^{DBS} está unívocamente determinada por el resto de los parámetros DBS. Más aún, la Fig. 5.1b muestra que la amplitud H_0^{DBS} decrece con el aumento de f_{DBS} y δ . Este resultado sugiere que el mecanismo de cancelación polo-cero depende solamente de la potencia entregada por la estimulación. En realidad, para una estimulación a potencia constante $H_0^{DBS} \delta f_{DBS}$, se obtiene que H_0^{DBS} resulta inversamente proporcional al producto $\delta \cdot f_{DBS}$ (Ec. 5.8, datos no mostrados).

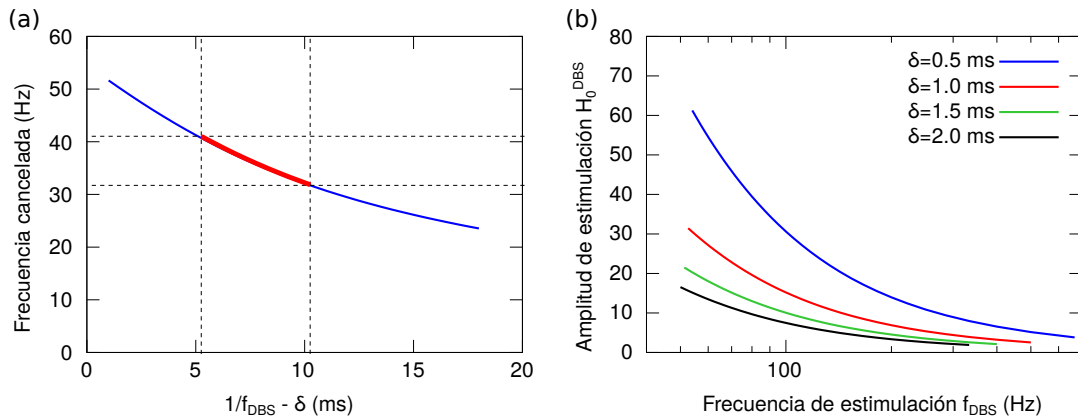


Figura 5.1: Condiciones para la cancelación polo-cero. (a) Para los parámetros DBS clínicamente relevantes ($f_{DBS} \gtrsim 100$ Hz, $\delta \sim 60$ -100 μ s), la cancelación del polo-cero produce la supresión total de frecuencias por encima de la banda β , específicamente, en la banda γ de 30 a 40 Hz (curva roja gruesa). (b) Amplitud de estimulación H_0^{DBS} en función de la frecuencia de estimulación f_{DBS} para diferentes anchos de pulso δ . Este resultado muestra que la amplitud requerida H_0^{DBS} disminuye al aumentar f_{DBS} y δ , lo que sugiere que el mecanismo de cancelación del polo-cero depende solo de la potencia entregada por la estimulación.

5.3. Mecanismo de supresión y *resetting* de la actividad en la arquitectura reducida con un patrón de estimulación periódico

Siguiendo el análisis del modelo reducido de dos núcleos, se evaluó numéricamente la corriente sináptica de entrada I_1 a la población N_1 como respuesta del sistema a los patrones periódicos de estimulación H_2 aplicados en la población neuronal N_2 (ver Fig. 2.3).

Para el caso de la frecuencia de estimulación clínicamente relevante ($f_{DBS} = 130$ Hz) y ancho de pulso $\delta = 0.5$ ms, la Fig. 5.2a muestra la potencia en la banda β y el valor cuadrático medio de la actividad A_1^{rms} como funciones de la amplitud de estimulación H_0^{DBS} . El estimador PSD y la potencia en la banda β se calcularon a partir de la señal I_1 . Los resultados que se muestran en la Fig. 5.2a indican que, para una frecuencia de estimulación clínicamente relevante f_{DBS} , existe un rango de amplitudes DBS ($H_0^{DBS} \sim 3-12$) en el que es posible suprimir las oscilaciones patológicas en la banda β sin anular la actividad de las poblaciones neuronales. A menos que se especifique lo contrario en las simulaciones presentadas aquí, se tomó $H_0^{DBS} = 10$ y $\delta = 0.5$ ms.

Por otro lado, se analizó el efecto de la frecuencia de estimulación f_{DBS} sobre la dinámica del sistema. La Fig. 5.2b muestra la dependencia de la potencia en la banda β y la actividad A_1^{rms} con la frecuencia de estimulación f_{DBS} . En la Fig. 5.2b, se indican dos frecuencias características $f_d \sim 30$ Hz y $f_s \sim 220$ Hz (ver líneas verticales continuas). Dichas frecuencias resaltan los puntos de transición entre tres estados del sistema: (1) Actividad nula ($f_{DBS} > 220$ Hz), (2) Supresión de la potencia en la banda β ($30 \text{ Hz} < f_{DBS} < 220 \text{ Hz}$) y (3) Oscilación patológica en la banda β ($f_{DBS} < 30 \text{ Hz}$).

La frecuencia de supresión $f_s \sim 220$ Hz es el valor de la frecuencia de estimulación mínimo para la supresión total de la actividad de una de las poblaciones. Como consecuencia, para $f_{DBS} > f_s$ la población neuronal N_1 no está activa ($A_1 = 0$) durante todo el período de estimulación ($\frac{1}{f_{DBS}}$). Se encontró que, para una amplitud de estimulación fija H_0^{DBS} y $\delta \rightarrow 0$, la frecuencia f_s es inversamente proporcional al ancho de pulso δ . Por lo tanto, en el caso de $H_0^{DBS} = 10$ y $\delta \sim 100 \mu\text{s}$ se obtiene $f_s \sim 1.1$ kHz. Una discusión adicional sobre este resultado se presenta más adelante (ver Ec. 5.9 y Apéndice D). Por otro lado, es importante recalcar que en las Figs. 5.2a y 5.2b, los valores de la potencia en la banda β y actividad A_1^{rms} escalan con el ancho de pulso δ . Esto implica que el rango de frecuencia para la supresión de la potencia β ($30 \text{ Hz} < f_{DBS} < 220 \text{ Hz}$) no se modifica si considera valores H_0^{DBS} correspondientes a anchos de pulsos utilizados en la clínica ($\delta \sim 60-100 \mu\text{s}$).

Para frecuencias de estimulación f_{DBS} por debajo de 220 Hz (i.e., $1/f_{DBS} > 4.5$ ms), la actividad A_1 se anula solo en una pequeña fracción del período de estimulación y

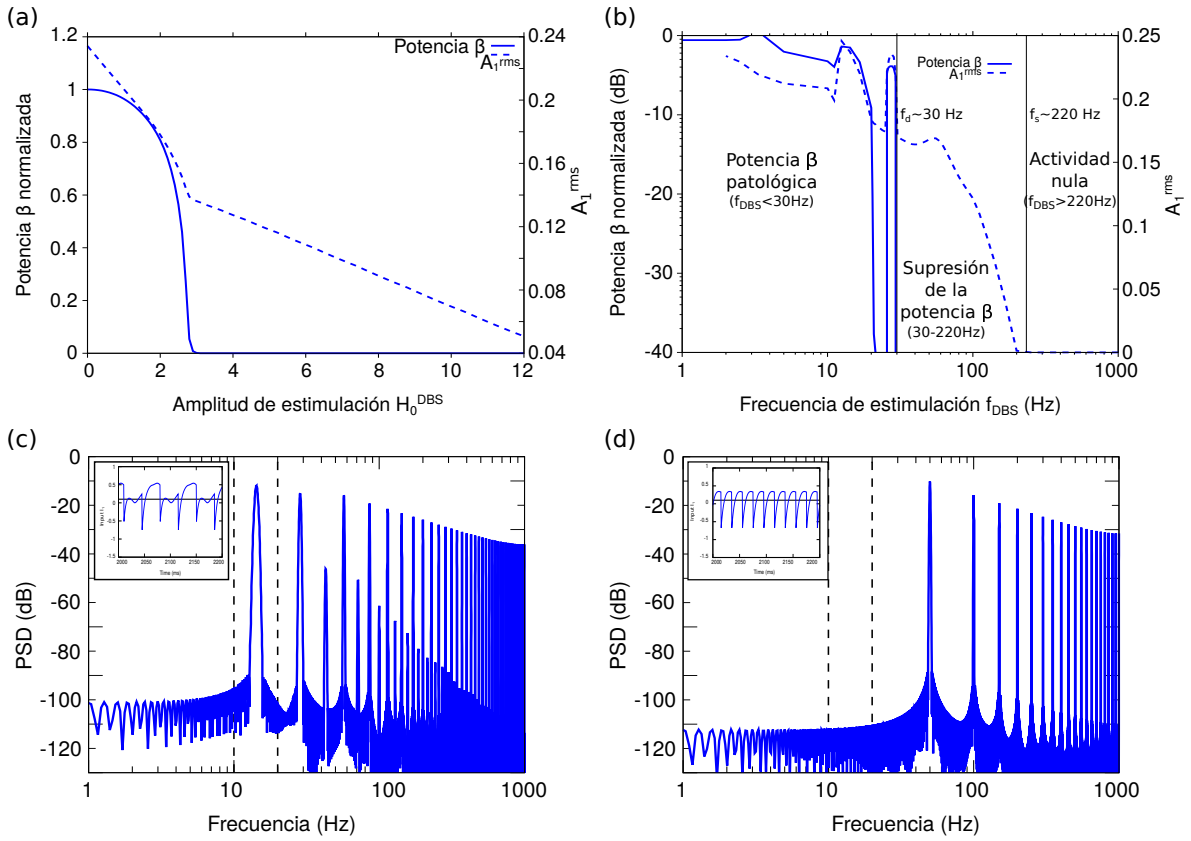


Figura 5.2: Respuesta del modelo reducido en el caso de patrones de estimulación periódicos. Los gráficos (a-d) muestran la potencia en la banda β , el valor cuadrático medio de la actividad y los espectros de potencia (PSD) calculados a partir de la corriente sináptica I_1 correspondiente a la población neuronal N_1 , cuando un patrón de estimulación periódico configurado con un ancho de pulso de $\delta = 0.5$ ms se aplicó a la población N_2 . (a) Potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad $A_{1,rms}$ en función de la amplitud de estimulación H_0^{DBS} para una frecuencia de estimulación clínicamente relevante fija $f_{DBS} = 130$ Hz. (b) Potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad $A_{1,rms}$ en función de la frecuencia de estimulación f_{DBS} , manteniendo la amplitud de estimulación fija $H_0^{DBS} = 10$. La frecuencia para la bifurcación de doblamiento de periodo $f_d \sim 30$ Hz y la frecuencia para la supresión total de la actividad $f_s \sim 220$ Hz se indican con líneas verticales continuas para resaltar los puntos de transición entre los tres estados del sistema: (1) Actividad nula ($f_{DBS} > f_s$), (2) Supresión de la potencia β ($f_d < f_{DBS} < f_s$) y (3) Potencia β patológica ($f_{DBS} < f_d$). En los gráficos (a) y (b), la potencia en la banda β se normalizó con respecto a la obtenida para el sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). (c) Espectro de potencia obtenido para la frecuencia de estimulación configurada en $f_{DBS} = 28$ Hz $< f_d$. En este caso, la componente espectral de potencia en la banda β (10-20 Hz, líneas verticales discontinuas), se debe a la duplicación del período inducida por la frecuencia de estimulación. El recuadro del gráfico muestra la señal I_1 que tiene un período fundamental dado por la frecuencia natural del sistema $\frac{\omega}{2\pi} = 13$ Hz. (d) Espectro de potencia obtenido para la frecuencia de estimulación configurada en $f_d < f_{DBS} = 50$ Hz $< f_s$. En este caso, el patrón de estimulación produce la supresión de las oscilaciones en la banda β sin anular la actividad A_1 . Por lo tanto, el período de la señal I_1 ($1/f_{DBS}$) está determinado por el patrón de estimulación (ver el recuadro) y las componentes espectrales de potencia resultantes corresponden a la frecuencia fundamental de la estimulación f_{DBS} y sus armónicos.

depende de la respuesta del sistema a cada pulso de ancho $\delta = 0.5$ ms (ver recuadro en la Fig. 5.2d). Por lo tanto, cada pulso de estimulación produce un *resetting* de la actividad del sistema. Como consecuencia, el sistema será capaz de desarrollar oscilaciones de frecuencia f solo si el período fundamental de la estimulación ($1/f_{DBS}$) es más largo

que el de la oscilación del sistema ($1/f$). Bajo esta condición, el sistema tiene tiempo suficiente para recuperar la actividad oscilatoria entre pulsos sucesivos.

Para el sistema en estado oscilatorio patológico bajo una estimulación externa con $f_{DBS} = 50$ Hz, las Figs. 5.2b y 5.2d muestran que la potencia β es insignificante en comparación con la del sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_2 = 0$). En consecuencia, el estado del sistema para las frecuencias de estimulación en el rango de $30 \text{ Hz} < f_{DBS} < 220 \text{ Hz}$ se denominó “Supresión de la potencia β ” (ver Fig. 5.2b). Vale la pena señalar que en el caso de $f_d < f_{DBS} < f_s$, la frecuencia fundamental de la respuesta del sistema es impuesta por la estimulación externa (f_{DBS}).

Si la frecuencia de estimulación f_{DBS} se reduce aún más, se produce una segunda transición a $f_d \sim 30$ Hz. En este punto, el sistema experimenta una bifurcación de doblamiento de período. Específicamente, para frecuencias de estimulación cercanas a f_d , el período de respuesta del sistema se duplica con respecto al de la estimulación, lo que implica un aumento de la potencia β calculada a partir de la señal I_1 (ver Fig. 5.2b). En relación a esto, Fig. 5.2c muestra el espectro de potencia correspondiente a $f_{DBS} = 28$ Hz donde se observa un pico espectral a 14 Hz debido a la duplicación del período de la señal I_1 (ver recuadro en la Fig. 5.2c). La Fig. 5.2b también muestra el aumento de la potencia β producido al ajustar la frecuencia de estimulación fundamental en la banda β ($10 \text{ Hz} < f_{DBS} < 20 \text{ Hz}$). Para frecuencias de estimulación f_{DBS} por debajo de 10 Hz, la potencia de las oscilaciones en la banda β (10-20 Hz) es del mismo orden de magnitud que la obtenida para el sistema en el estado oscilatorio sin estimulación ($H_2 = 0$). Por lo tanto, se encontró que para casi todo el rango de frecuencias f_{DBS} menor a $f_d \sim 30$ Hz, no se obtiene una reducción de la potencia β . Al estado del sistema para las frecuencias de estimulación $f_{DBS} < f_d \sim 30$ Hz se lo asoció con el estado “Oscilación β patológica” (ver Fig. 5.2b).

A continuación, se analiza el efecto del ancho de pulso de estimulación δ en las frecuencias de transición f_s (supresión de actividad) y f_d (duplicación del período). La Fig. 5.3b muestra los valores de f_s y f_d calculados a partir de las curvas de potencia β y actividad A_1^{rms} correspondientes a cuatro valores de δ . Además, se grafica la curva de f_s obtenida analíticamente (ver Apéndice D)

$$f_s = \frac{1}{\tau_2 \lg(1 + H_0^{DBS} k (e^{\frac{\delta}{\tau_2}} - 1))} \sim \frac{1}{H_0^{DBS} \delta k} \quad (\delta \rightarrow 0) \quad (5.9)$$

donde k es una combinación de los parámetros del sistema. La potencia de estimulación requerida para suprimir la actividad neuronal ($A_1 = 0$) se aproxima asintóticamente a $H_0^{DBS} \delta f_s \sim \frac{1}{k}$ cuando el ancho de pulso δ tiende a cero.

En la Fig. 5.3b, la frecuencia para la supresión de la actividad f_s y la frecuencia para la duplicación f_d se representan como funciones del producto $H_0^{DBS} \delta$. Los valores numéricos de f_s que se muestran en la Fig. 5.3b (cruces azules) se calcularon a partir

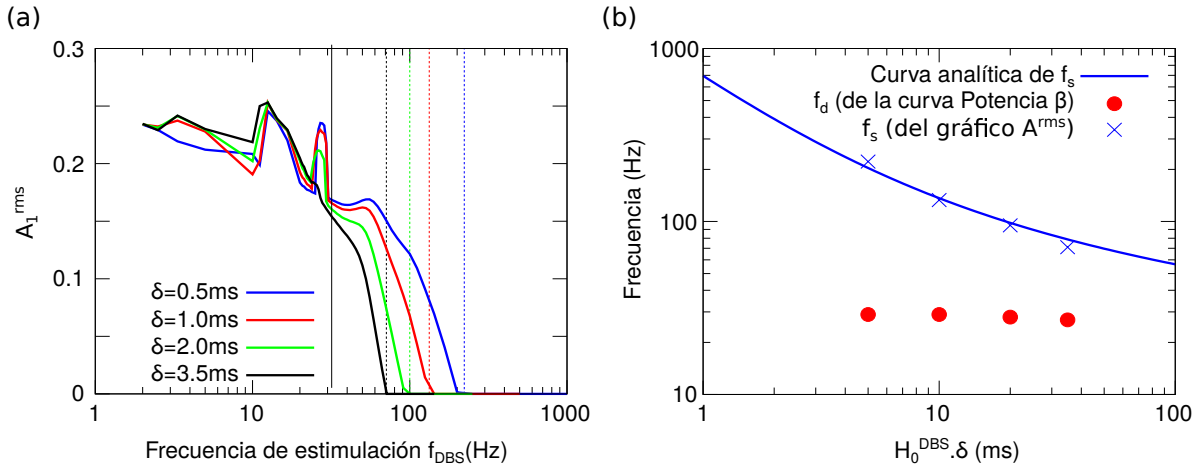


Figura 5.3: Frecuencia para la supresión total de la actividad (f_s) y la frecuencia para el doblamiento de periodo (f_d) obtenidas del modelo reducido. (a) Variación de A_1^{rms} debido al incremento de los anchos de pulso δ desde 0.5 ms a 3.5 ms. Las líneas verticales discontinuas indican la frecuencia de supresión total de la actividad f_s determinada de la curva A_1^{rms} . La línea sólida vertical indica la frecuencia del doblamiento de periodo f_d determinada de la curva de la potencia β (Fig. 5.4a). (b) Las frecuencias de transición f_s (cruces azules) y f_d (círculos rojos sólidos) como función del producto $H_0^{DBS} \cdot \delta$. Los valores de frecuencias f_s y f_d fueron determinados del gráfico de A_1^{rms} (Fig. 5.3a) y potencia β (Fig. 5.4a), respectivamente. La curva analítica de los valores de f_s (línea sólida azul) está dada por la Ec. 5.9.

de las curvas A_1^{rms} correspondientes a cuatro valores del ancho de pulso δ (Fig. 5.3a). La Fig. 5.3b muestra que estos valores numéricos de f_s coinciden con la tendencia dada por la función determinada en la Ec. 5.9. Por otro lado, los valores numéricos de f_d se calcularon a partir de las curvas de potencia β correspondientes para los mismos cuatro valores de δ (Fig. 5.4a). La Fig. 5.3a muestra que el valor de f_d es casi independiente del producto $H_0^{DBS} \delta$.

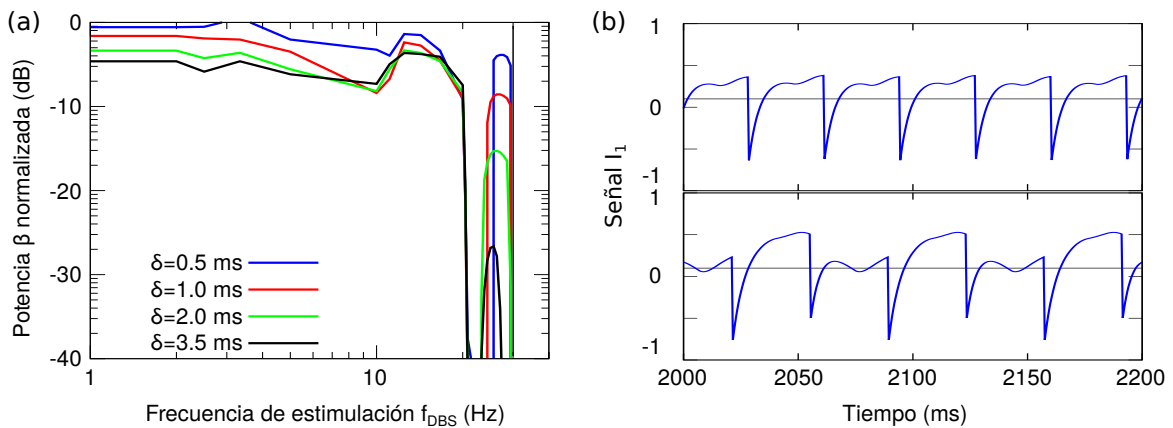


Figura 5.4: Bifurcación de doblamiento de periodo en el modelo reducido. (a) Potencia β como función de la frecuencia de estimulación (f_{DBS}) y del ancho de pulso δ . La potencia β está normalizada respecto a la obtenida para el sistema en el estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). La línea sólida vertical indica la frecuencia de estimulación a la cual la bifurcación de doblamiento de periodo ocurre (f_d). (b) Corriente sináptica I_1 cuando $f_{DBS} = 30 \text{ Hz} + \epsilon$ (arriba), $f_{DBS} = 30 \text{ Hz} - \epsilon$ (abajo), donde $\epsilon \sim 0.6 \text{ Hz}$.

Se aplicó un análisis de Fourier para analizar la bifurcación de doblamiento de

periodo en términos de la frecuencia de estimulación (ver Apéndice D). Al considerar el modelo reducido en el estado lineal, se encontró para este caso hay solo una frecuencia de estimulación f_d que duplica el período de la señal I_1 . Este valor corresponde al doble de la frecuencia de oscilación del sistema ($f_d = 2(\frac{\omega}{2\pi})$) y es independiente del producto $H_0^{DBS}\delta$. En la Fig. 5.4b, se muestra el cambio de la señal I_1 debido a la transición de duplicación del período (alrededor de ~ 30 Hz). Es importante tener en cuenta que en las Figs. 5.2b, 5.4a y 5.5, se puede identificar un entorno finito de f_d en el cual se produce el doblamiento de período. Esto se debe a la no linealidad del sistema de ecuaciones (funciones de transferencia semilineal) en las Ecs. 2.4 y 2.5.

El siguiente paso fue probar que la potencia de la estimulación es un factor relevante en los resultados. Para esto, el sistema se estimuló con trenes de pulso triangulares en los que la amplitud del pulso se mantuvo sin cambios ($H_0^{DBS} = 10$) y el ancho del pulso se varió para compararlo con los resultados obtenidos en el caso de pulsos rectangulares. La Fig. 5.5 muestra la potencia β para trenes de pulsos rectangulares y triangulares. Es importante tener en cuenta que la potencia entregada por el pulso triangular con $\delta = 2$ ms es la misma que la del pulso rectangular con $\delta = 1$ ms. Por lo tanto, los resultados que se muestran en la Fig. 5.5 sugieren que la potencia β es invariante al cambio en la forma de los pulsos, y solo depende del área del pulso que constituye el patrón de estimulación.

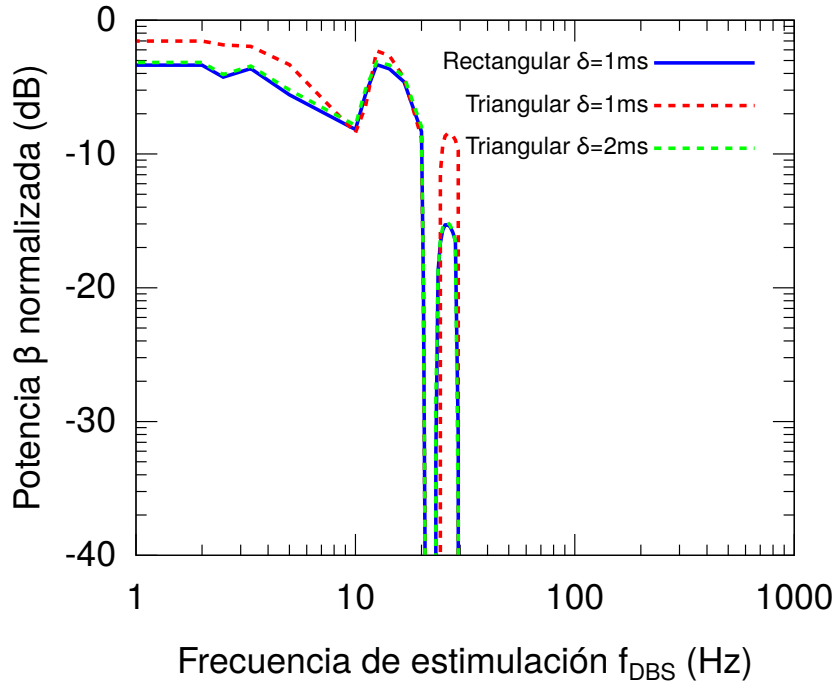


Figura 5.5: Potencia β como función de la frecuencia de estimulación (f_{DBS}) para diferentes formas de pulsos en el patrón de estimulación. La potencia β se normalizó respecto a la obtenida para el sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). Este resultado sugiere que la potencia de la banda β es invariante al cambio de la forma del pulso, y solo depende del área del pulso que constituye el patrón de estimulación.

5.4. Mecanismo de *resetting* de la actividad en la arquitectura reducida con patrón irregular de estimulación

En esta sección se analiza el efecto de los patrones de estimulación temporalmente irregulares (i.e., aperiódicos) sobre la dinámica de la arquitectura reducida de dos núcleos (Fig. 2.3). Se generaron trenes aperiódicos de pulsos de forma rectangular con frecuencia media $\langle f_{DBS} \rangle \sim 130$ Hz y diferentes coeficientes de variabilidad v_f . Por cada v_f , se construyeron 10 trenes de pulsos (ver Sección 5.1.2) y el sistema fue estimulado con cada uno de ellos. Para cada valor v_f , la Fig. 5.6 muestra el valor medio y desviación estándar de la potencia β calculada a partir de las señales I_1 correspondientes a las 10 realizaciones. En todas estas simulaciones, la amplitud y el ancho de los pulsos rectangulares de estimulación se mantuvieron fijos ($H_0^{DBS} = 10$, $\delta = 0.5$ ms).

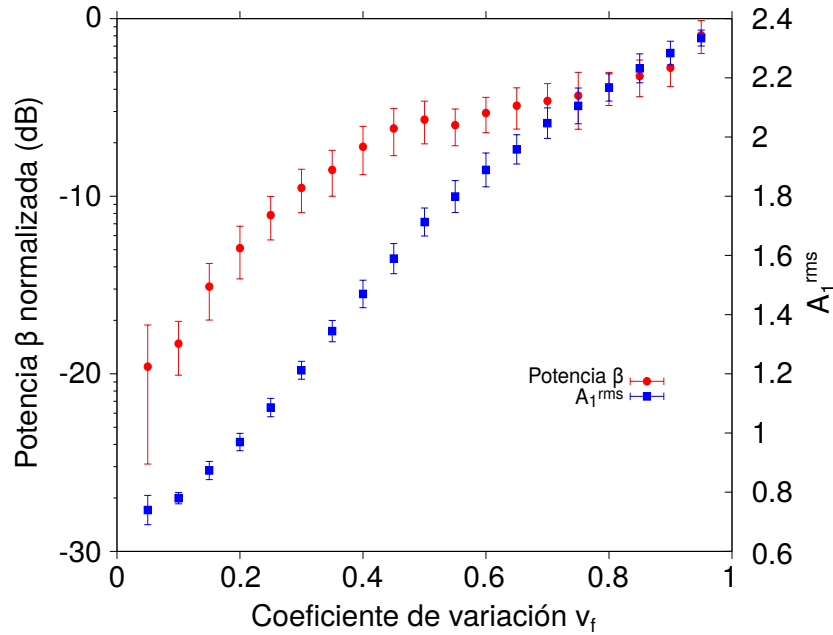


Figura 5.6: Potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad A_1^{rms} como funciones del coeficiente de variación v_f para el modelo reducido. La potencia β y A_1^{rms} se calcularon a partir de la corriente sináptica I_1 correspondiente a la población neuronal N_1 , para patrones de estimulación no periódicos configurados con $H_0^{DBS} = 10$ y $\delta = 0.5$ ms aplicados a la población N_2 . La potencia β se normalizó con respecto a la obtenida para el sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). Los patrones de estimulación no periódicos se generaron utilizando frecuencias instantáneas aleatorias con un valor medio de $\langle f_{DBS} \rangle \sim 130$ Hz. Cada punto en el gráfico corresponde al valor medio y la desviación estándar de 10 realizaciones para cada valor v_f (ver Sección 5.1.2).

En la Fig. 5.6, el aumento simultáneo de la potencia β con la irregularidad temporal del patrón de estimulación (v_f) sugiere que un patrón temporalmente regular es más eficaz que uno irregular en la reducción de las oscilaciones de la banda β (una diferencia de 30 dB en la potencia β). También se observó que el nivel de actividad (A_1^{rms}) se ve

débilmente afectado por la irregularidad del estímulo (una diferencia de 6 dB en A_1^{rms}).

Los resultados de las dos últimas secciones indican que el *resetting* de la amplitud de las oscilaciones es un mecanismo plausible para la supresión de oscilaciones excesivas en la banda β . Incluso en este marco excesivamente simplificado, permite comprender las propiedades importantes que se encuentran en situaciones experimentales tales como la especificidad de la frecuencia de estimulación de los patrones periódicos y la relativa ineficacia de la estimulación no periódica. El rango de frecuencia efectivo obtenido del análisis de modelo reducido ($30 \text{ Hz} < f_{DBS} < 220 \text{ Hz}$) está en buen acuerdo con el rango de alta frecuencia clínicamente relevante para DBS en DP ($50 \text{ Hz} < f_{DBS} < 180 \text{ Hz}$) [29, 188, 201]. En este sentido, [16] demostró experimentalmente que en la supresión del temblor parkinsoniano, la efectividad de la HFS del núcleo ventral intermedio comenzó a más de 60 Hz, alcanzó un pico de aproximadamente 150 a 1000 Hz, y luego cayó lentamente hasta 5000 Hz. Además, [202] relaciona este límite con mecanismos como el bloqueo de la conducción axonal. Sin embargo, el origen del límite superior para la frecuencia de estimulación clínicamente relevante no se comprende completamente, y podría estar relacionado con la reducción del VTA debida a la disminución del ancho de pulso del patrón de estimulación.

Los resultados obtenidos con el modelo reducido indican que el mecanismo de *resetting* de actividad provocado por un patrón excitatorio ($H_0^{DBS} > 0$) y periódico apoya la aparición de un rango de alta frecuencia clínicamente relevante para el DBS ($f_d < f_{DBS} < f_s$). Cabe aclarar que la determinación de la frecuencia de estimulación clínicamente óptima dentro de este rango puede depender de un mecanismo más complejo no capturado por este modelo reducido.

5.5. Mecanismo de supresión y *resetting* de actividad en la arquitectura de núcleos unidimensionales

Para verificar algunas de las predicciones obtenidas con el modelo reducido (Fig. 2.3), se analizó el comportamiento de la arquitectura de núcleos unidimensionales constituidos por los lazos directo e hiperdirecto (Fig. 2.2). Para esto, se configuró los parámetros del modelo de la red que establecen el sistema en el estado parkinsoniano correspondiente a oscilaciones exageradas en la banda β (10 Hz) (ver Tablas 2.2 y 2.3). Además, el patrón de estimulación se aplicó al STN con una amplitud de pulso constante $H_0^{DBS} = 7$ (Ec. 5.2) y la señal de LFP se obtuvo de las corrientes sinápticas de las neuronas corticales (Ec. 5.1). Dado que el modelo de red BGTC (Fig. 2.2) está construido a partir de conexiones aleatorias, se simulieron 10 realizaciones diferentes

para cada patrón de estimulación.

Los resultados que se muestran en las Figs. 5.7, 5.8 y 5.9 son equivalentes a los obtenidos para el modelo reducido. Específicamente, se reproducen los tres estados del sistema inducidos por la frecuencia de la estimulación periódica (Fig. 5.7): Actividad nula ($f_{DBS} > 130$ Hz), Supresión de la potencia β ($25 \text{ Hz} < f_{DBS} < 130 \text{ Hz}$), Oscilaciones β patológicas ($f_{DBS} < 25 \text{ Hz}$). Cabe destacar que esta arquitectura también experimenta la bifurcación de doblamiento de período observada en el modelo reducido (Figs. 5.2b y 5.4). En este sentido, las Figs. 5.7 y 5.8 muestran el aumento de la actividad (A_C^{rms}) y la potencia β alrededor de $f_{DBS} \sim 30 \text{ Hz}$ (doblamiento de periodo) en el modelo de núcleos unidimensionales. De manera similar al modelo reducido, en la Fig. 5.8 se muestra que la frecuencia para duplicar el período es casi independiente de $H_0^{DBS}\delta$ y la frecuencia para la supresión de actividad disminuye a medida que se aumenta el ancho de pulso del patrón de estimulación.

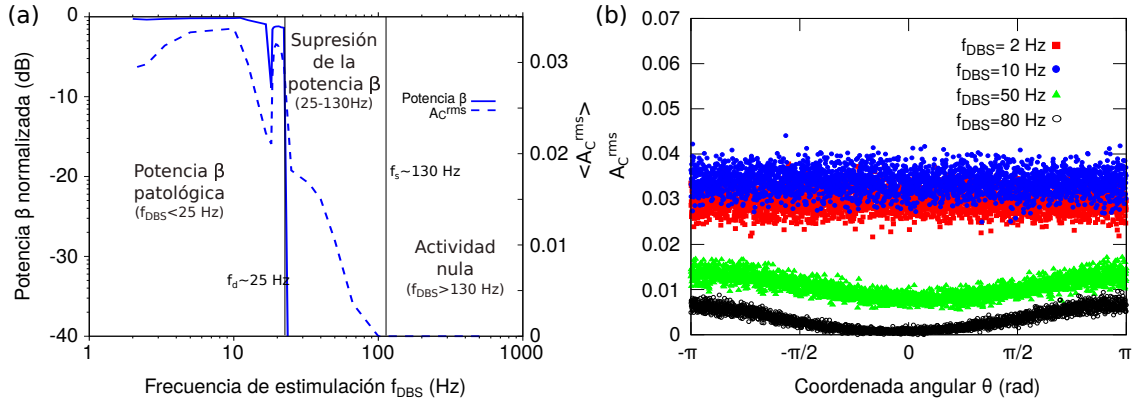


Figura 5.7: Respuesta del modelo unidimensional en el caso de patrones de estimulación periódicos. Los gráficos (a-b) muestran el valor de la potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad calculados a partir de la señal cortical LFP (Ec. 5.1), cuando un patrón de estimulación periódica configurado con un ancho de pulso de $\delta = 0.5 \text{ ms}$ se aplicó al núcleo STN. (a) La potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad en función de la frecuencia de estimulación f_{DBS} , manteniendo la amplitud de estimulación sin cambios en $H_0^{DBS} = 7$. La potencia β se normalizó con respecto a la obtenida para el sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). Además, el $\langle A_C^{rms} \rangle$ corresponde al valor cuadrático medio de la actividad promediada en todas las neuronas corticales. La frecuencia para la bifurcación de doblamiento de período $f_d \sim 25 \text{ Hz}$ y para la supresión total de la actividad $f_s \sim 130 \text{ Hz}$ se indican con líneas verticales continuas para resaltar los puntos de transición entre tres estados del sistema: (1) Actividad nula ($f_{DBS} > f_s$), (2) Supresión de la potencia β ($f_d < f_{DBS} < f_s$) y (3) Potencia β patológica ($f_{DBS} < f_d$). (b) El valor cuadrático medio de la actividad de las neuronas en la corteza motora A_C^{rms} es modulado espacialmente por la función F (Ec. 5.3). En el caso $f_d < f_{DBS} < f_s$, la disminución de la actividad es mayor en las neuronas vecinas a la posición de electrodo de estimulación.

Por otro lado, los resultados que se muestran en la Fig. 5.9 sugieren que un patrón de estimulación temporalmente regular es más efectivo para reducir las oscilaciones de la banda β que los trenes de pulso aperiódico. Esto es consistente con las simulaciones numéricas presentadas anteriormente y las observaciones experimentales mencionadas sobre la aplicación de DBS en núcleo subtalámico (STN) para pacientes parkinsonianos

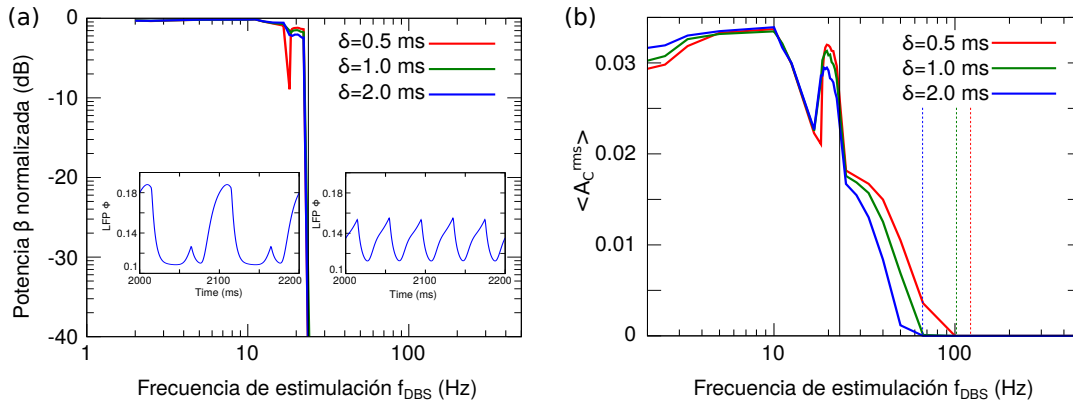


Figura 5.8: Respuesta del modelo unidimensional en el caso de patrones de estimulación periódicos. Los gráficos (a-b) muestran el valor de la potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad calculados a partir de la señal cortical LFP (Ec. 5.1), cuando se aplicó un patrón de estimulación periódico configurado con una amplitud de $H_0^{DBS} = 7$ al núcleo STN. (a) Potencia β como una función de la frecuencia de estimulación f_{DBS} y del ancho de pulso δ . Potencia β se normalizó con respecto al obtenido para el sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). La línea vertical continua indica la frecuencia de estimulación a la que se produce la bifurcación de doblamiento de período (f_d). (b) Variación de $\langle A_C^{rms} \rangle$ debida al aumento del ancho de pulso δ desde 0.5 ms a 2 ms. Las líneas verticales discontinuas indican la frecuencia de la supresión total de la actividad f_s determinada a partir de la curva $\langle A_C^{rms} \rangle$. La línea vertical continua indica la frecuencia de doblamiento de período f_d determinada a partir de la curva de potencia β (panel (a)). El valor de $\langle A_C^{rms} \rangle$ corresponde al valor cuadrático medio de la actividad promediada en todas las neuronas corticales.

[195].

La Fig. 5.10a muestra los *spike rasters* y los histogramas para las neuronas del STN cuando el sistema está en el estado oscilatorio patológico sin estimulación. En la Fig. 5.10a, el histograma refleja la oscilación en la banda β (10 Hz) correspondiente al estado patológico del modelo de la red BGTC (ver Tablas 2.2 y 2.3). Vale la pena señalar que la aplicación de un patrón de estimulación periódico con frecuencia fundamental $f_{DBS} \sim 130$ Hz en el STN da lugar a la supresión de la oscilación patológica (10 Hz) sin anular la actividad del STN o la corteza motora. Respecto a esto, la Fig. 5.10b muestra explícitamente que las neuronas subtalámicas que pertenecen al volumen de tejido activado (aprox. 50 % de las neuronas del STN) se disparan sincrónicamente con el patrón de estimulación periódico. En el caso de patrones de estimulación no periódicos, Figs. 5.10c y 5.10d muestran que la actividad oscilatoria en la banda β aumenta y la regularidad de actividad neuronal en STN disminuye cuando aumenta el coeficiente de variación v_f (ver también Fig. 5.9).

Los resultados de esta sección son completamente compatibles con los obtenidos para el modelo reducido. Se obtuvo un rango bien definido de frecuencias para los patrones de estimulación periódicos y se mostró que la eficacia es menor en el caso de estimulación aperiódica.

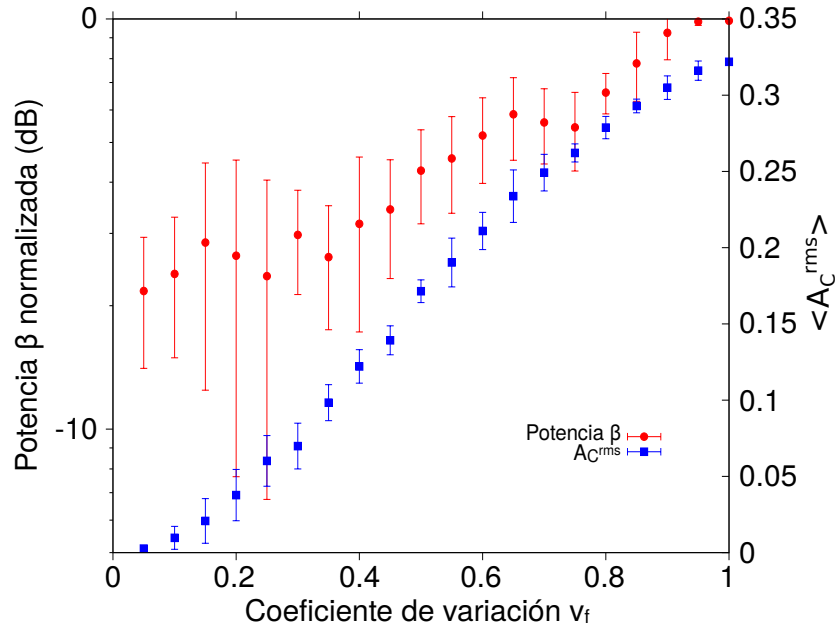


Figura 5.9: Potencia β y el valor cuadrático medio de la actividad como funciones del coeficiente de variación v_f para el modelo de núcleos unidimensionales. La potencia β y $\langle A_C^{rms} \rangle$ se calcularon a partir de la señal cortical LFP (Ec. 5.1), cuando los patrones de estimulación no periódicos configurados con $H_0^{DBS} = 7$ y $\delta = 0.5$ ms se aplicaron al núcleo STN. La potencia β se normalizó con respecto al obtenido para el sistema en estado oscilatorio sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). El valor de $\langle A_C^{rms} \rangle$ corresponde al valor cuadrático medio de la actividad promediada en todas las neuronas corticales. Los patrones de estimulación no periódicos se generaron utilizando frecuencias instantáneas aleatorias con un valor medio de $\langle f_{DBS} \rangle = 130$ Hz. Cada punto en el gráfico corresponde al valor medio y la desviación estándar de 10 realizaciones para cada valor v_f (ver Sección 5.1.2).

5.6. Efecto sobre los acoplamientos inter-frecuencia

Para la arquitectura de tres lazos (Fig. 2.4) se analizó el efecto de la estimulación eléctrica sobre la dinámica oscilatoria. La corriente sináptica de entrada I_3 a la población N_3 se evaluó numéricamente en respuesta a los patrones de estimulación periódicos aplicados en la población neuronal N_2 .

En el caso de la frecuencia de estimulación clínicamente relevante ($f_{DBS} = 130$ Hz) y el ancho del pulso ($\delta = 0.5$ ms), la Fig. 5.11a muestra el estimador PLV como función de la amplitud de estimulación H_0^{DBS} para cinco configuraciones del sistema dinámico (ver puntos indicados en la Fig. 5.11b). El estimador PLV se calculó a partir de la señal I_3 y considerando las bandas moduladora 1-19 Hz y modulada 20-200 Hz. Los resultados que se muestran en la Fig. 5.11a indican que, para una frecuencia clínicamente relevante f_{DBS} , existe una amplitud DBS mínima ($H_0^{DBS} > 4$) para suprimir el acoplamiento fase-amplitud (PAC) en cualquiera de los cinco estados presentados. Esta cota mínima se verificó evaluando el PLV en todo el plano (G_{12}, G_{13}) de los parámetros de la red BGTC (ver Configuración A en la Fig. 3.11) y variando la amplitud de estimulación (ver paneles b,c,d de la Fig. 5.11).

Para un patrón generado por la bifurcación Hopf secundaria (punto SH en la Fig.

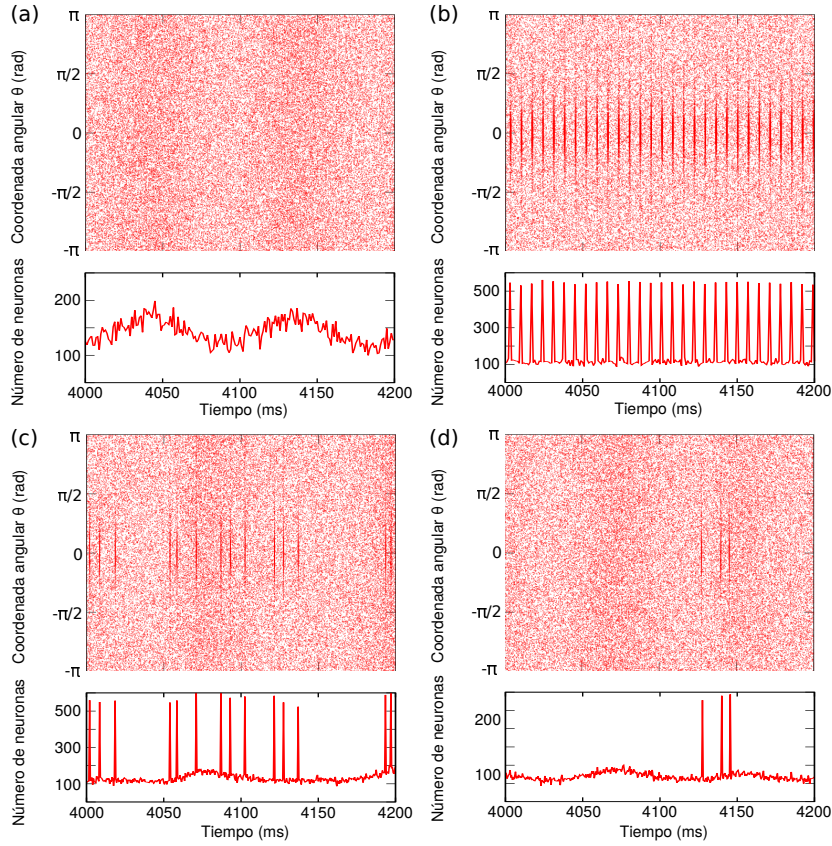


Figura 5.10: *Spike rasters* junto con los histogramas de *spikes* para las neuronas STN correspondientes al modelo de núcleos unidimensionales. (a) Estado oscilatorio patológico sin estimulación ($H_0^{DBS} = 0$). (b) Estado oscilatorio patológico bajo un patrón de estimulación periódico con $f_{DBS} = 130$ Hz. (c) Estado oscilatorio patológico bajo un patrón de estimulación no periódico con $\langle f_{DBS} \rangle = 130$ Hz y $v_f = 90\%$. (d) Estado oscilatorio patológico bajo un patrón de estimulación no periódico con $\langle f_{DBS} \rangle = 130$ Hz y $v_f = 70\%$. En los gráficos (b), (c) y (d), los patrones de estimulación se aplicaron en el núcleo STN y se configuraron con $H_0^{DBS} = 7$ y $\delta = 0.5$ ms.

5.11b), se evaluó la métrica PLV y la potencia de la banda moduladora (1-19 Hz) (ver Fig. 5.12a). La potencia en la banda moduladora en el estado SH disminuye con el aumento de la amplitud de estimulación (curva punteada en la Fig. 5.12a). Este comportamiento es independiente del punto (G_{12}, G_{13}) en el espacio de parámetros a analizar. Los paneles (b),(c),(d) de la Fig. 5.12 muestran la potencia del banda moduladora en el plano (G_{12}, G_{13}) para las amplitudes de estimulación iguales a 0, 2 y 6, respectivamente. Este comportamiento es consistente con el mecanismo de *resetting* sobre las oscilaciones β (ver Secciones 5.3,5.4,5.5).

Por otro lado, en la curva del PLV como función de H_0^{DBS} (curva continua en la Fig. 5.12a) se observan tres etapas: a) Disminución del PLV para amplitudes menores a 0.5. b) Aumento del PLV para amplitudes entre 0.5 y 2. c) Decrecimiento monótono del PLV para amplitudes mayores a 2. Para valores $H_0^{DBS} > 2$, la estimulación es capaz de reducir la potencia de la banda moduladora (1-19 Hz) hasta eliminarla mediante el mecanismo de *resetting*. Esto implica un decrecimiento monótono del estimador PLV.

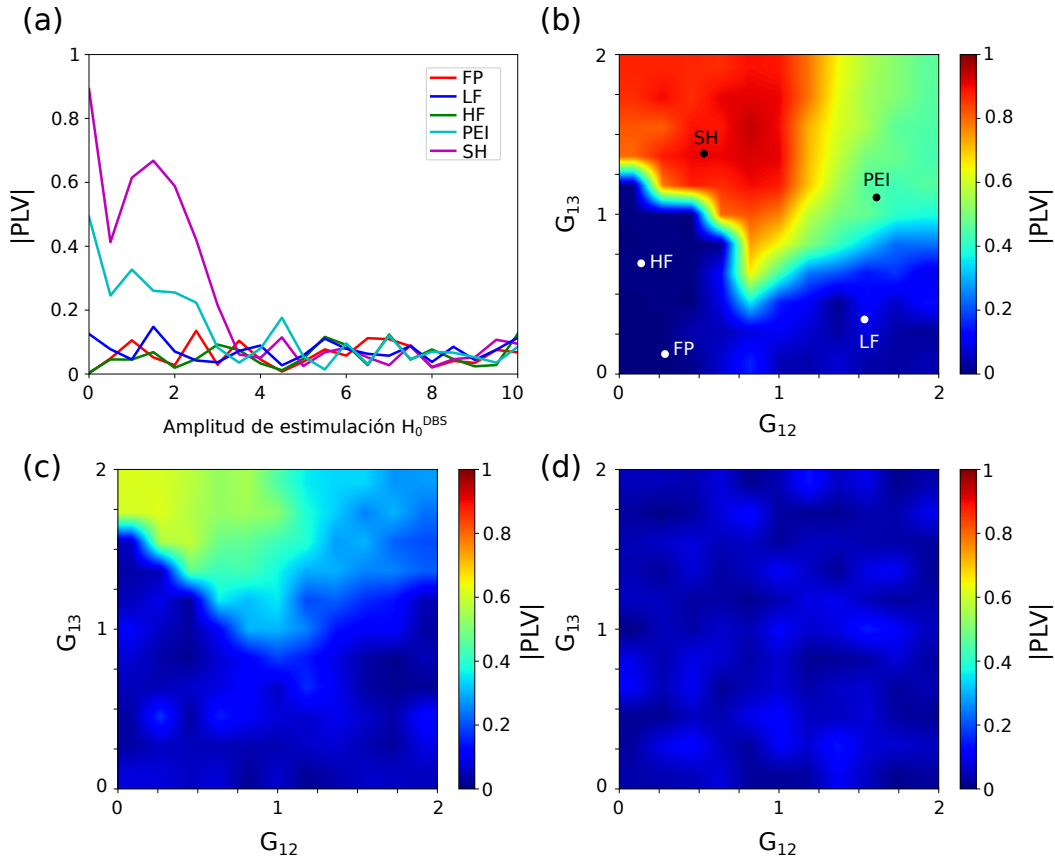


Figura 5.11: Respuesta del modelo de tres lazos en el caso de patrones de estimulación periódicos. (a) La intensidad de acoplamiento fase-amplitud (PLV) como función de la amplitud de estimulación H_0^{DBS} para cinco puntos en el plano (G_{12}, G_{13}) de la configuración A (ver Tabla 2.4) del modelo de tres lazo (ver Fig. 2.4). Tales puntos se indican en el panel (b). Abreviaciones: FP, Punto fijo. LF: Oscilación de baja frecuencia. HF: Oscilación de alta frecuencia. SH: Patrón generado por Hopf secundaria. PEI: Patrón generado por mecanismo excitación/inhibición periódica (ver Fig. 3.8). (b,c,d) Valor absoluto del PLV como función de las eficacias sinápticas (G_{12}, G_{13}) para las amplitudes de estimulación $H_0^{DBS} = 0, 2, 6$, respectivamente. Los mapas de colores se suavizaron para mejorar la visualización.

Para $H_0^{DBS} < 0.5$, el efecto de la estimulación sobre la dinámica de la red BGTC es lineal. Es decir, la dinámica tiene una componente oscilatoria de 130 Hz aditiva. Esta nueva componente rompe la correlación entre la fase de la banda 1-19 Hz y la fase de la envolvente de amplitud de la banda 20-200 Hz. Cuando el efecto no-lineal de la estimulación aparece ($H_0^{DBS} > 0.5$), la interacción entre las componentes 4 Hz, 50 Hz y 130 Hz genera un aumento del PLV hasta que el mecanismo de *resetting* rige toda la dinámica ($H_0^{DBS} > 2$). Algunos de los aspectos dinámicos mencionados anteriormente, se observan también en un tipo de red biológicamente plausible donde los osciladores están acoplados en dos direcciones (Fig. A.1c). En tal caso, existe una competencia entre las bandas de frecuencia involucradas (ver Apéndice A3).

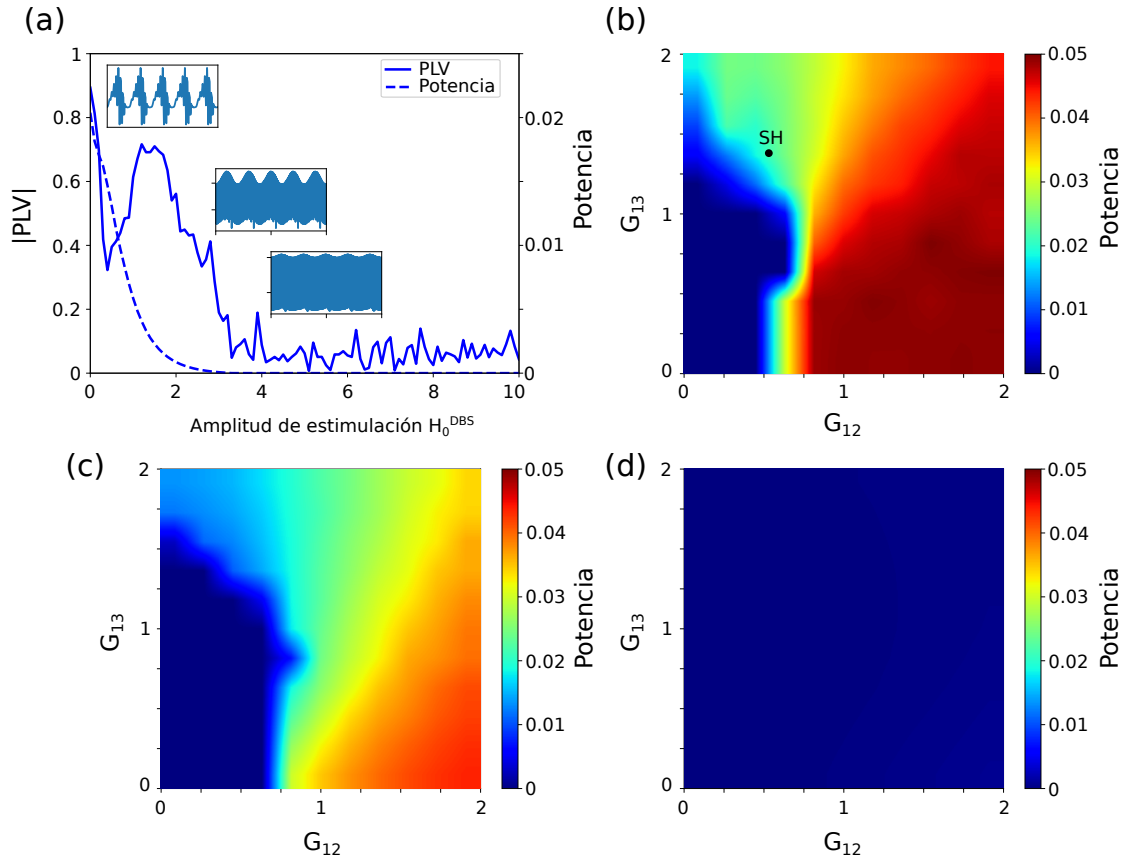


Figura 5.12: Potencia de la banda de frecuencia moduladora como función de la amplitud de estimulación. (a) La intensidad de acoplamiento fase-amplitud (PLV) y potencia espectral de la banda moduladora como función de la amplitud de estimulación H_0^{DBS} para un patrón generado por la bifurcación Hopf secundaria. Este patrón corresponde a un punto en el mapa (G_{12}, G_{13}) de la configuración A (ver Tabla 2.4) del modelo de tres lazo (ver Fig. 2.4), el cual se indica con SH en el panel (b). La disminución de la magnitud de PLV está debida a dos mecanismos identificados: 1) interrupción de la fase y 2) supresión de la potencia de la banda moduladora. (b,c,d) Potencia espectral de la banda moduladora como función de las eficacias sinápticas (G_{12}, G_{13}) para las amplitudes de estimulación $H_0^{DBS} = 0, 2, 6$, respectivamente. Los mapas de colores se suavizaron para mejorar la visualización.

5.7. Discusión

En los últimos años, diversas investigaciones científicas teóricas y experimentales se han enfocado en identificar el mecanismo de acción de la HFS (*High Frequency Stimulation*) en la dinámica de la red BG-tálamo-cortical (BGTC). La principal motivación fue que trabajos pioneros demostraron la efectividad clínica del DBS como tratamiento de los trastornos motores [15, 16].

Como resultado, se han propuesto cuatro hipótesis generales para el mecanismo de acción de DBS, las cuales se pueden subdividir en varios mecanismos específicos: 1) Inhibición debida al bloqueo de las corrientes dependientes de voltaje [203], inhibición sináptica debida a la activación de aferentes inhibidores (GABAérgicos) en el núcleo estimulado [204]. 2) Activación por excitación de vías eferentes [192], excitación antidrómica de proyecciones corticales [190, 191]. 3) Depresión sináptica debida al des-

acoplamiento entre la actividad del soma y de la salida sináptica en neuronas del STN [194, 205], inhibición funcional local por agotamiento de neurotransmisores y excitación de axones eferentes por el estímulo eléctrico [188]. 4) Interrupción (*jamming*) del flujo de información [188, 193, 196, 206], sincronización de la actividad con el patrón de estimulación [195], supresión de las oscilaciones de baja frecuencia de la red [48], refuerzo de un lazo [207], bloqueo de la conducción axonal inducido por la estimulación [189]. Toda esta evidencia sugiere que las formas de acción de DBS identificadas podrían estar involucradas simultáneamente o en secuencia. Además, la relevancia de cada mecanismo específico depende de la configuración de DBS (i.e., los parámetros del estímulo como la frecuencia y amplitud), el tejido neuronal que compone el núcleo estimulado y la estructura de los electrodos utilizados en los experimentos.

Muchos de los estudios experimentales mencionados anteriormente están enfocados en la aparición del rango de alta frecuencia clínicamente relevante para la estimulación eléctrica en PD [16, 188–190, 192, 204]. En este capítulo, se demostró que existe un rango específico para la frecuencia y amplitud, en el cual la estimulación externa es capaz de cambiar la actividad intrínseca de los núcleos a un patrón regular de alta frecuencia y sincronizado con los pulsos de estimulación. Dicho rango resulta ser una propiedad emergente de la dinámica global de la red BG-tálamo-cortical. En particular, el rango de frecuencia relevante para la estimulación externa predicho por el modelo reducido es consistente con los obtenidos heurísticamente usando paradigmas *open-loop* DBS en pacientes parkinsonianos. Vale la pena señalar que estos paradigmas se basan en criterios de mejora de los síntomas [183–186, 188, 208].

Los resultados muestran que las propiedades emergentes de la red BGTC bajo estimulación eléctrica puede estudiarse utilizando modelos descriptivos de campo medio. Este nivel de análisis no tiene en cuenta la descripción detallada de las neuronas individuales que constituyen los núcleos estimulados con DBS. Además, se demostró que el efecto de los patrones de estimulación periódicos y aperiódicos también puede abordarse con éxito utilizando modelos que no incorporan la resolución temporal de los *spikes* neuronales sino de la actividad neuronal promedio. Este enfoque contrasta con el utilizado en otros trabajos donde la evidencia experimental se compara e interpreta a través de modelos computacionales fisiológicamente realistas [45, 46, 48, 54, 195, 202, 207, 209–211]. En tales trabajos, la motivación del nivel de detalle es el hecho de que en diferentes núcleos comúnmente estimulados (Th, GPi, STN) la efectividad terapéutica se produce solo a altas frecuencias de estimulación ($f_{DBS} \gtrsim 100$ Hz). En estos casos, la interpretación específica depende de los detalles del modelo computacional. Por ejemplo, en [190] la frecuencia óptima de estimulación para DBS está determinada por una frecuencia resonante en un circuito cortical. En cambio, en [189] la frecuencia está determinada por el bloqueo de la conducción axonal.

Se analizaron dos niveles diferentes de modelado. El primero es un sistema oscilato-

rio genérico compuesto por dos poblaciones (una excitatoria y otra inhibitoria) capaz de oscilar en la banda β debido a los retardos y constantes temporales en la transmisión. El segundo es un modelo más detallado que incorpora aspectos de la arquitectura de la red BGTC (i.e., lazos directo e hiperdirecto). El hecho de que los dos enfoques den lugar a la misma conclusión cualitativa es una indicación de la solidez de los resultados presentados. Conviene tener en cuenta que la arquitectura de núcleos unidimensionales es solo una de las posibles implementaciones de los lazos relevantes. También se podrían haber modelado los lazos directo e indirecto [33, 41] o haber considerado las oscilaciones generadas por el subsistema STN-GPe. De hecho, para el segundo caso, la interacción entre STN y GPe puede representarse por poblaciones neuronales N_1 y N_2 , respectivamente (Fig. 2.3a). Esto es relevante ya que la evidencia experimental y teórica ha sugerido que el bucle STN-GPe formado dentro de la vía indirecta está involucrado en la génesis de las *tremor-like oscillations* [47] y las oscilaciones exageradas en la banda β asociadas con la bradicinesia y rigidez [45, 46, 48–55].

Aunque el modelo de núcleos unidimensionales presenta una arquitectura mucho más compleja que la del modelo reducido (ver Figs. 2.2 y 2.3), el mecanismo de *resetting* de actividad provocado por un patrón de estimulación periódico está presente en ambos modelos computacionales. Esto sugiere que: 1) El modelo de campo medio reducido es un bloque elemental de la arquitectura capaz de capturar aspectos relevantes de los lazos que constituyen la red BGTC en los modelos de fisiopatología de PD previamente reportados [37, 41, 45–48] 2) El *resetting* de la actividad oscilatoria provocado por el patrón de estimulación periódico es un mecanismo clave y común en la dinámica global del sistema para las configuraciones clínicas relevantes de DBS.

Es importante tener en cuenta que en ambos modelos (Figs. 2.2 y 2.3), la aparición de oscilaciones depende de las ganancias sinápticas (ver Cap. 3). En el modelo reducido, puede interpretarse como el efecto de la ganancia total entre poblaciones; mientras que en el modelo detallado, como resultado de la competencia entre el lazo directo e hiperdirecto. Curiosamente, incluso cuando el modelo reducido puede considerarse como una representación simplificada del lazo hiperdirecto (ganancia negativa), se mostró que también es capaz de reproducir la dinámica relacionada con la competencia entre el lazo directo (globalmente excitatorio) e hiperdirecto (globalmente inhibitorio). Específicamente, ambos modelos reproducen que el mecanismo de *resetting* de la amplitud de las oscilaciones da lugar a: 1) supresión de las oscilaciones β , 2) bifurcación de doblamiento de período en un rango apropiado de frecuencia de estimulación y 3) la ineficacia de la estimulación no periódica respecto a la estimulación periódica. Con el mismo razonamiento, es esperable observar estos resultados en el sistema compuesto por los lazos directo (globalmente excitatorio) e indirecto (globalmente inhibitorio) [43, 212–214] ya que desde este punto de vista, cualquier caso puede estar representado por el modelo reducido de dos poblaciones. Sin embargo, cabe aclarar que algunos de

los detalles finos de los resultados pueden diferir de los obtenidos.

Basados en la configuración clínica habitual, para la arquitectura de núcleos unidimensionales se consideró como objetivo de la estimulación al núcleo STN. En el caso del modelo reducido, se mostraron los resultados correspondientes a una estimulación excitatoria aplicada a la población neuronal N_2 (Figs. 2.3 - 5.6). Sin embargo, es importante mencionar que cuando el patrón de estimulación excitatorio se aplica en la población neuronal N_1 , se reproduce tanto la dinámica relacionada a la competencia entre los lazo directo e hiperdirecto como la aparición del rango de alta frecuencia clínicamente relevante ($f_d < f_{DBS} < f_s$) (datos no mostrados). Curiosamente, en ambos casos, el modelo reducido predice una supresión progresiva de la potencia en la banda β a medida que aumenta la amplitud de DBS (Fig. 5.2a), lo que es consistente con la evidencia experimental (Fig. 3 de [208], Fig. 8 de [55]).

Por otro lado, dado que el modelo de núcleos unidimensionales considera un lazo adicional (directo) y una geometría, existen otros mecanismos que no se pueden analizar en el modelo reducido (e.g., la selección de programas motores). Es importante tener en cuenta que el sistema presentado por Leblois et al. [37] está en un nivel intermedio entre el modelo reducido (2 x 1 dimensional) y detallado (5 x 2800 dimensional). El sistema presentado por Leblois et al. [37] es una aproximación de campo medio de cada una de las poblaciones del modelo de núcleos unidimensionales (5 x 2800 dimensiones). Sin embargo, en ambos modelos la dinámica de la red es cualitativamente la misma. Esto permite mostrar que el número de neuronas por nodo no influye en los resultados obtenidos sobre la dinámica global de la red. Sin embargo, agregar una nueva población y/o aparición de un nuevo lazo, puede generar nuevos comportamientos como acoplamientos inter-frecuencia debido a la interacción entre diferentes escalas de tiempo.

Respecto a este último comentario, también se analizó el efecto de la estimulación eléctrica sobre la dinámica en la arquitectura de tres lazos (Fig. 2.4), la cual es capaz de generar patrones de PAC (ver Cap. 3). Al igual que en las otras arquitecturas, los resultados mostraron que el mecanismo de *resetting* suprime las oscilaciones de baja frecuencia a partir de una amplitud crítica (comparar Figs. 5.2a, 5.8a y 5.12). De igual forma, se determinó un rango de amplitudes donde el estimador PLV se anula (i.e., supresión de PAC). Más aún, se encontró que la estimulación puede suprimir el PAC de dos formas: 1) Ruptura de la correlación entre la fase de la banda moduladora y la fase de la envolvente de la banda modulada debida a una nueva componente aditiva. 2) Supresión de la banda moduladora debida al mecanismo de *resetting*. Cabe resaltar que el primer mecanismo, ocurre para pequeñas amplitudes de estimulación de manera que la estimulación actúa de forma lineal; mientras que el segundo, ocurre para amplitudes tales que el mecanismo de *resetting* domina la dinámica de forma no lineal.

Vale la pena señalar que la incorporación de detalles biofísicos de la red BGTC

podría agregar información más específica sobre el patrón de estimulación óptimo, en comparación a los resultados obtenidos con el enfoque propuesto. Entre los aspectos adicionales que se pueden estudiar están los patrones de conectividad intra-núcleos que se ignoraron en este trabajo. No se consideraron estas conexiones pues la dinámica global de la red está ciertamente dominada por las conexiones inter-áreas. Sin embargo, los patrones de conectividad dentro de los núcleos pueden ser relevantes en aspectos como la selección de programas motores [215, 216], los cuales no se analizaron. Otra simplificación es el origen del estado parkinsoniano a través de la reducción del nivel de dopamina que afecta la intensidad de solo un conjunto de ganancias sinápticas y umbrales. Esta elección se basó en que dicha aproximación es suficiente para generar oscilaciones exageradas en la banda β y la pérdida de selección de acción en el modelo con estructura espacial (versión extendida del modelo de fisiopatología de la PD reportado en [37]).

Los resultados analíticos y numéricos presentados en este capítulo indican que existen varios mecanismos posibles para la supresión de oscilaciones exageradas en la banda β . Uno de ellos es la cancelación polo-cero. Aunque este mecanismo es matemáticamente posible, tiene poca relevancia como mecanismo clave en la dinámica del sistema. Se mostró que para los parámetros de DBS clínicamente relevantes ($f_{DBS} > 100$ Hz, $\delta \sim 60\text{-}100$ μs), la cancelación polo-cero produce la supresión de frecuencias que no están en la banda β , pero sí en la banda γ . Además, este mecanismo es difícil de conciliar con la idea empírica que establece que la HFS produce una inhibición funcional del núcleo estimulado [188, 201]. Esta idea surge, principalmente, porque los efectos de la HFS son similares a los obtenidos con la lesión ablativa o el bloqueo del núcleo.

Por otro lado, el mecanismo DBS relevante identificado es un fenómeno no lineal que implica el *resetting* de la amplitud de las oscilaciones. Cada pulso de estimulación perturba repentinamente la amplitud de la actividad oscilatoria intrínseca. Si la frecuencia de estimulación es lo suficientemente alta, la red neuronal no tiene tiempo suficiente para reiniciar la oscilación entre pulsos sucesivos. Este mecanismo solo funciona en un rango bien definido de frecuencias de estimulación. La frecuencia de estimulación debe ser lo suficientemente alta para inducir el *resetting*, pero no lo suficiente para provocar la supresión permanente de la actividad en algunas de las poblaciones. En cualquier otro caso, la estimulación lleva al sistema BGTC a un estado de mal funcionamiento. El mecanismo propuesto también explica por qué la estimulación no periódica es menos eficiente para controlar las oscilaciones β . Para la misma frecuencia de estimulación promedio, los patrones irregulares tienen intervalos inter-pulsos más largos que los regulares, lo que brinda más tiempo al sistema BGTC para que recupere las oscilaciones. Esto también está respaldado por los resultados obtenidos al aumentar la frecuencia media de estimulación del patrón aperiódico con el grado de irregularidad constante (datos no mostrados). En este caso, la eficacia del patrón de estimulación aperiódico

para suprimir las oscilaciones β aumenta a medida que se incrementa la frecuencia media de estimulación, ya que disminuye el número de intervalos inter-pulsos que son lo suficientemente largos como para que el sistema recupere la dinámica oscilatoria.

Del análisis teórico presentado en este capítulo se obtuvo no solo el rango de frecuencia de estimulación que tiene relevancia clínica, sino también varias predicciones que pueden evaluarse para verificar la validez del enfoque propuesto:

- **Resetting de la amplitud de las oscilaciones como un mecanismo de acción DBS a nivel global de la red:** Los resultados presentados en este trabajo son propiedades emergentes de la dinámica global de la red BGTC que pueden abordarse sin tomar en cuenta los detalles biofísicos de las estructuras relevantes. Por lo tanto, el mecanismo propuesto de *resetting* de las oscilaciones β provocado por la HFS surge como un efecto global en la estructura interconectada de la red BGTC. Este resultado es consistente con la evidencia que sugiere que la HFS afecta múltiples estructuras simultáneamente [207].
- **Valores de parámetros que permiten la supresión de las oscilaciones β :** Los resultados asociados al mecanismo de *resetting* muestran que para una estimulación con parámetros H_0^{DBS} , f_{DBS} y δ , el sistema puede estar en uno de los siguientes tres estados: red inactiva, red activa con oscilaciones suprimidas ó red activa con oscilaciones. En particular, es posible identificar que valores de los parámetros de estimulación permiten la supresión de las oscilaciones sin anular la actividad. Se mostró que el modelo reproduce con éxito el rango clínicamente relevante observado para la frecuencia de estimulación ($30 \text{ Hz} < f_{DBS} < 220 \text{ Hz}$) y el ancho del pulso ($\delta \ll 1/f_{DBS}$). Según los resultados obtenidos, la red estará activa mientras la potencia de la señal de estimulación sea inferior a un valor umbral. De lo contrario, la red está inactiva y la dinámica no cambia, independientemente de los valores particulares de los parámetros.
- **Bifurcación de doblamiento del período para un rango apropiado de frecuencia de estimulación:** La evidencia clínica muestra que la mejora de los síntomas de la PD se logra típicamente usando frecuencias de estimulación superiores a 100 Hz. En la mayoría de los casos, otras configuraciones de parámetros no tienen efecto o agravan los síntomas. Sería interesante explorar experimentalmente si las frecuencias de estimulación f_{DBS} por debajo de f_d están vinculadas al aumento de las oscilaciones β a través de una bifurcación de doblamiento de período debida a la interacción entre las oscilaciones β y el patrón de estimulación periódico.
- **Diferencia en la frecuencia para la supresión de oscilaciones cuando el DBS es inhibitorio:** La evidencia teórica y experimental ha demostrado que el

DBS puede excitar o inhibir diferentes compartimentos de las mismas neuronas (soma, dendrita o axón) o diferentes neuronas dependiendo de sus orientaciones relativas al campo eléctrico [205, 217]. Esto motiva a explorar la respuesta de los modelos bajo patrones de estimulación inhibitorios. En el caso del modelo de núcleos unidimensionales, se simulaban patrones de estimulación excitatorios e inhibitoria aplicados al núcleo STN. En el caso del modelo reducido, se realizaron simulaciones para las cuatro combinaciones correspondientes a la estimulación excitatoria/inhibitoria aplicada en la población neuronal N_1/N_2 . Para ambos modelos computacionales, se encontró que los patrones de estimulación inhibitorios ($H_0^{DBS} < 0$) producen un mecanismo de *resetting* de actividad similar. Sin embargo, la frecuencia de estimulación para la supresión de la potencia β y actividad no nula, es significativamente mayor $f_{DBS} > 500$ Hz (datos no mostrados) que la observada en el caso excitatorio $f_{DBS} > 30$ Hz (Figs. 5.2 y 5.7).

- **Efecto de la forma del pulso:** Aunque el estudio se centró en dos tipos de pulsos monopolares (rectangular y triangular), se espera que en el límite de ancho muy pequeño, todos los pulsos tengan el mismo efecto (independientemente de su forma). Esto implica que los estados definidos no serían modificados. Además, para pulsos de ancho finito, el criterio mencionado sobre el valor umbral de potencia para la supresión de la actividad sigue siendo válido.

El mecanismo de *resetting* de la amplitud de las oscilaciones puede contrastarse con los mecanismos que implican el *resetting* de la fase de las oscilaciones en los paradigmas *open-loop* [218] y *closed-loop* [48, 219–221] DBS. Por ejemplo, los enfoques de *resetting* de fase de [221] implican un conjunto de osciladores de Kuramoto acoplados [222] e incluye retroalimentación lineal y no lineal. En [218], se presenta un enfoque similar al anterior como un mecanismo de DBS y se pone énfasis en los efectos desincronizantes de la estimulación debido a la interacción con la dinámica oscilatoria intrínseca de las neuronas del globo pálido. En el núcleo estimulado, las neuronas no interactúan y la estimulación tiende a cancelar el efecto de sincronización de una entrada común. Este enfoque resulta interesante para implementar en redes con arquitecturas similares a las presentadas en esta tesis.

Este capítulo se centró principalmente en las oscilaciones β exageradas como biomarcador de la patología parkinsoniana. En el Cap. 3, se presentó una amplia evidencia que indica que los patrones de actividad anormalmente sincronizados en la banda β (13-35 Hz en humanos) son un sello distintivo de PD [60, 61, 68, 69]. Además, se mencionó que en un número significativo de pacientes, la HFS permite simultáneamente el alivio de los síntomas motores de la PD y la reducción de oscilaciones exageradas en la banda β [68]. Además, vale la pena señalar que la relevancia clínica de la HFS, por encima de 100 Hz, parece ser especialmente desconcertante dado que la frecuencia de

oscilaciones exageradas en la banda β es al menos tres veces menor. Esto último es un tema abierto cuyo estudio es relevante para la comprensión de la dinámica subyacente de los ganglios basales, aún considerando que no se ha demostrado la conexión causal entre el papel funcional de las oscilaciones excesivas β con los síntomas de la PD. De hecho, la arquitectura de núcleos unidimensionales (extensión del modelo informado en [37] y con geometría espacial) predice que la pérdida de la capacidad de selección ocurre antes de la aparición de oscilaciones, lo que sugiere que las deficiencias motoras de la PD no están relacionadas exclusivamente con la actividad oscilatoria β anormal.

El mecanismo de *resetting* de la amplitud de las oscilaciones tiene implicaciones en relación a los mecanismos de acción de DBS. En particular, apoya la hipótesis de que la HFS terapéutica regulariza los patrones de activación neuronal a través del circuito BG-tálamo-cortical, anulando las oscilaciones patológicas en la banda β , y que la lesión informativa resultante evita la transmisión de la actividad patológica dentro de los BG [206].

En resumen, los resultados obtenidos de los modelos propuestos (Figs. 2.2 y 2.3) brindan una justificación computacional y analítica respecto al rango clínicamente relevante tanto para la frecuencia como para la amplitud de la HFS en relación con los paradigmas de *open-loop* DBS. Por otro lado, teniendo en cuenta que el mecanismo de *resetting* actúa a nivel global de la red, podría ser posible identificar el estado de la red (oscilatorio o no oscilatorio) procesando la señal LFP medida en diferentes núcleos BG. Esta predicción tiene implicaciones en relación al desarrollo de los dispositivos implantables necesarios para la implementación de esquemas *closed-loop* DBS. En particular, los electrodos (detección y estimulación) requeridos por el dispositivo de lazo cerrado podrían colocarse en el mismo núcleo objetivo utilizando un solo cable/conector. Los paradigmas *closed-loop* DBS [218–220, 223–225] están ideados para proporcionar patrones de estimulación adaptativos capaces de minimizar la energía suministrada al tejido neuronal y mejorar los síntomas mediante una restauración parcial del estado pre-patológico de la red BG-tálamo-cortical. El próximo capítulo está centrado en el diseño de un esquema *closed-loop* DBS y en la discusión sobre diversos aspectos de este paradigma. Finalmente, es esencial tener en cuenta que en el contexto de PD, los cambios de estado de la red BGTC debido a un tratamiento (basado en fármacos ó basado en neuromodulación) no necesariamente restaura los estados pre-patológicos. En particular, durante la aplicación de DBS, la red se desplaza a un tercer estado cuya actividad neuronal es patrón regular sincronizado al estímulo, lo cual permite que los síntomas mejoren en relación con el estado enfermo [206].

Capítulo 6

Esquema de neuromodulación adaptativo basado en aprendizaje profundo

“Cuantos más datos tengamos, más posibilidades tenemos de ahogarnos en ellos”

— Nassim Taleb

La estimulación cerebral profunda (DBS) se puede clasificar en paradigmas *open-loop* (i.e., convencional) y *closed-loop* (i.e., adaptativo). A diferencia del *open-loop* DBS (Capítulo 5), *closed-loop* DBS emplea un sensor para registrar una señal vinculada a la condición cerebral del paciente. Esta señal medida puede tener una naturaleza variable (e.g., bioeléctrica, bioquímica, etc) y contiene información sobre el estado del paciente (Capítulo 3 y 4). En DBS *closed-loop*, las variaciones en la señal registrada a lo largo del tiempo es utilizada como una *señal de control* para el ajuste automático y dinámico de los parámetros de estimulación (e.g., ancho de pulso, amplitud, frecuencia). Un diagrama del proceso en tiempo real del esquema *closed-loop* DBS se muestra en la Fig. 6.1b. Contrariamente, en *open-loop* DBS, la programación del dispositivo es manual durante la visita clínica a un especialista tras una evaluación de los síntomas y posibles efectos secundarios (ver Fig. 6.1a). Es decir, el ajuste de los parámetros de estimulación no se realiza en tiempo real en función de las variaciones neurofisiológicas en curso.

Aunque el DBS convencional es una terapia exitosa, el DBS adaptativo es potencialmente capaz de mejoras adicionales y más eficientes en enfermedades neurológicas. Diversos trabajos presentan evidencia de estas mejoras en términos de reducción ó eliminación de efectos adversos causados por la sobreestimulación [226], rendimiento en el alivio de los síntomas [224] y aumento de las puntuaciones motoras [223]. Además de

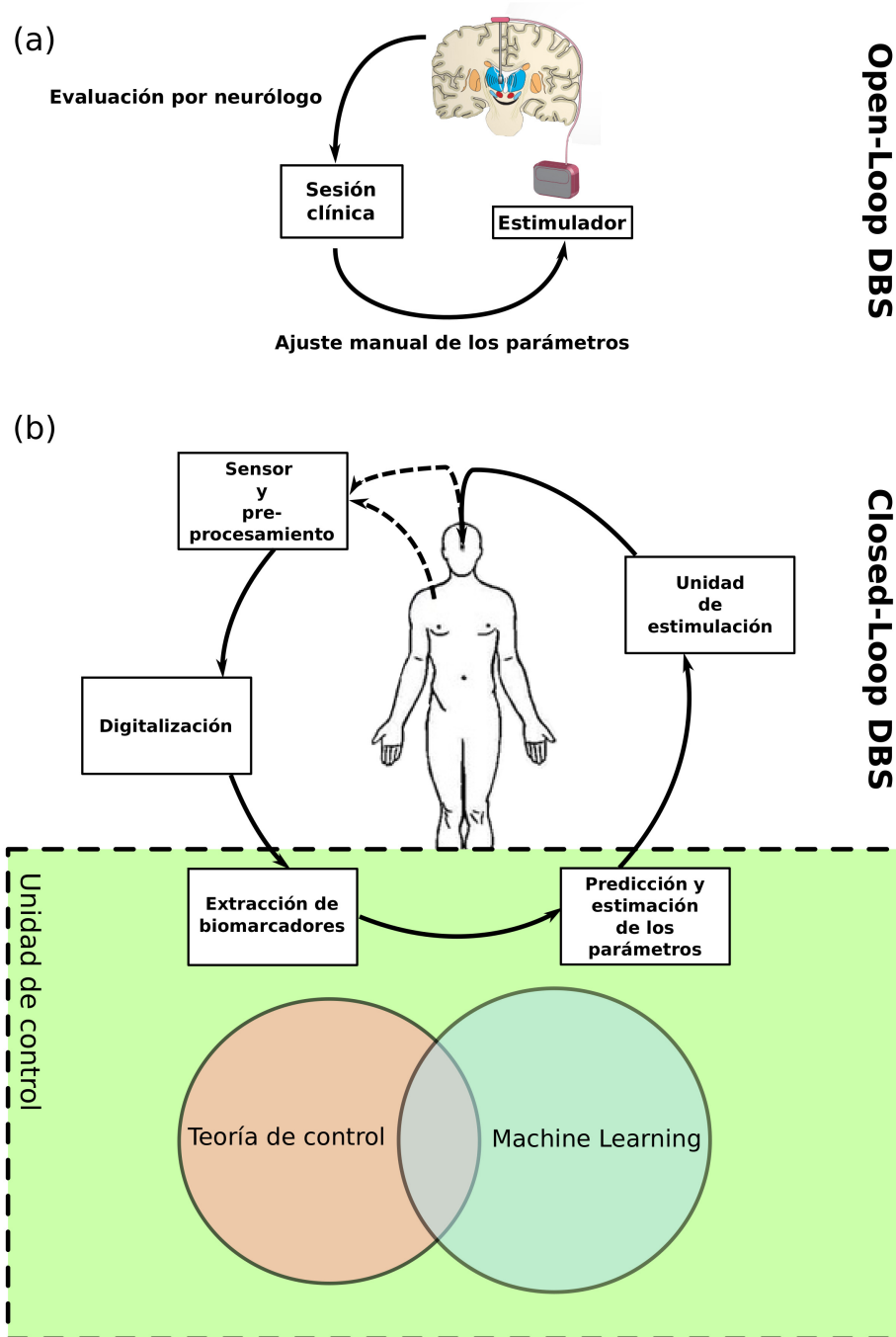


Figura 6.1: Esquemas posibles para la terapia de estimulación cerebral profunda (DBS). (a) En *open-loop* DBS, un neurólogo ajusta manualmente los parámetros de estimulación en una sesión clínica cada 3–12 meses después de la cirugía de implante. (b) En *closed-loop* DBS, la selección de los parámetros de estimulación es automática y basada en la medición en tiempo real de la condición del paciente. Un sensor, invasivo o no, registra la señal de interés (e.g., LFP, EEG). Tras un pre-procesamiento opcional (e.g., amplificación, filtrado), la señal es digitalizada y enviada a la unidad de control. La unidad de control consiste principalmente de un algoritmo propuesto; el cual puede ser de la teoría de control clásico ó moderno, del campo de aprendizaje automatizado (*Machine Learning*), una combinación entre ambas teorías, entre otros. Esta unidad tiene como objetivo predecir los parámetros de estimulación en base a la información contenida en la señal medida (i.e., biomarcadores). La unidad de estimulación (estimulador) se configura con los parámetros estimados para generar el tren de pulsos que se aplicará en el red de ganglios basales vía electrodos. Esta imagen es una edición de las Figs. 1 y 3 de Parastarfeizabadi et. al. (2017).

estos beneficios terapéuticos, la reducción del tiempo de estimulación y la disminución de energía requerida son relevantes en el paradigma *closed-loop* DBS. Estos últimos aspectos implican mayor eficiencia y menor número de cirugía (reemplazo de batería) [223, 227].

El punto fundamental del desarrollo de esquemas de neuromodulación adaptativa (e.g., *closed-loop* DBS) es la implementación de la *unidad de control*. Es decir, es clave implementar un algoritmo responsable de la predicción de los parámetros de estimulación. En la literatura, se encuentra un número limitado de propuestas en este aspecto. Durante las últimas décadas, se han desarrollado varios métodos de estimulación a lazo cerrado basados en modelos para restaurar la dinámica desincronizada en redes de neuronas oscilatorias. Estos métodos incluyen técnicas propias de la teoría de control, ya sea clásico ó moderno, lineal o no, con o sin retardo, y aplicado a distintos dominios (fase, tiempo) [228–243].

En el contexto de la teoría de control, el esquema *closed-loop* DBS consiste [244]: 1) Un conjunto de biomarcadores extraídos de la señal medida por el sensor (e.g., LFP, neuroquímica); los cuales, son utilizados para predecir un estado clínico del paciente. 2) El estado estimado guía la selección de los parámetros DBS deseados y a los valores de biomarcadores deseados. 3) El controlador calcula una señal de error entre los biomarcadores medidos y los deseados (1 y 2). En base al error, la señal de control se envía al actuador. 4) El actuador influye en la retroalimentación DBS a los ganglios basales basándose de la selección de los parámetros y la señal de control (2 y 3). La función general de este diagrama es forzar determinadas características (biomarcador) a valores de referencia (estado terapéutico deseado).

En general, estos modelos se basa en la suposición de que un síntoma de la enfermedad es atribuible a un solo biomarcador (en gral., potencia de la banda β [223, 245–247]) que es constante a algún nivel de valor de referencia en un estado fisiológico no afectado. Además, algunos de estos controladores modifican solamente uno de los parámetros de estimulación (generalmente, amplitud) o simplemente implementan un control simple de *on-off* de las estimulaciones. La idea es establecer un umbral y verificar el biomarcador continuamente para activar/desactivar las estimulaciones cuando se cruce el umbral. Este tipo de estrategia para controlar los pulsos de estimulación en un *closed-loop* DBS se basa en una estrategia de “respuesta de amplitud” [248].

En los últimos años, con el auge de la inteligencia artificial, surgió un subcampo que une ideas de la teoría de control y aprendizaje automático (ML). *Machine Learning Control* (MLC) tiene como objetivo resolver problemas de control óptimo con métodos de aprendizaje automático; principalmente, en sistemas no lineales complejos para los cuales los métodos de la teoría de control lineal no son aplicables [249–253]. Sus aplicaciones pueden ir desde identificar los parámetros de control (e.g., usando algoritmo genéticos [249]) hasta el diseño de control como problema de regresión del primer/se-

gundo tipo (e.g., usando redes neuronales ó programación genética [254, 255]).

En este capítulo, se propone un nuevo esquema de *closed-loop* DBS basado en herramientas de ML. En particular, nos centramos en la rama del aprendizaje por refuerzo, que a su vez es una técnica del MLC. Este nuevo enfoque presenta algunas ventajas sobre los esquemas tradicionales en relación al uso de biomarcadores como información relevante de la dinámica y permite extender el número y rango de los parámetros a controlar (i.e., amplitud, frecuencia, ancho de pulso). Además, como se discutirá en las próximas secciones la ley de control puede actualizarse continuamente sobre los cambios de rendimiento medidos.

6.1. Aprendizaje por refuerzo

El término “aprendizaje por refuerzo” (RL: *Reinforcement Learning*) hace referencia a un problema y a un campo del aprendizaje automático (ML: *Machine Learning*). Como problema de ML consiste en aprender a controlar un sistema para maximizar un objetivo a largo plazo. [256]

El escenario general de RL consiste en un agente que recolecta información a través de la interacción con el ambiente/entorno. En respuesta a una acción, el agente recibe una observación del estado actual del ambiente y una recompensa específica al objetivo. Mediante una *política*, el agente decide una nueva acción que se envía de vuelta al ambiente y el ciclo se repite. Este esquema es ilustrado en la Fig. 6.2a. El problema es aprender una forma de controlar el agente (actualizar la *política*) para maximizar la recompensa total. Considere el ejemplo de la Fig. 6.2b del juego Súper Mario Bros. Un controlador del personaje Súper Mario (agente) debe elegir que movimientos (acciones) realizar para maximizar la cantidad de monedas recolectadas (recompensa). Mario se puede mover en el entorno simulado del juego Super Mario Bros que consiste en obstáculos, pasadizos, enemigos, entre otros (ambiente).

Existen dos principales características que distinguen al RL [257]. Por un lado, es esencial que exista interacción entre el agente con el entorno. Al agente no se le dice que acciones tomar, sino que debe descubrir cuales son las que rinden mayor recompensa al ejecutarlas (*búsqueda por prueba-error*). Por otro lado, las acciones no solo afecta al estado y recompensa del futuro inmediato; sino que afecta las transiciones disponibles en momentos posteriores. Esto implica que la evaluación de las acciones debe tener en cuenta todas las recompensas posteriores. Es decir, la elección correcta requiere tener en cuenta las consecuencias indirectas y tardías de las acciones [257]. Ambas características son las bases para el desarrollo de algoritmos de aprendizaje. El agente puede juzgar el progreso hacia su objetivo en función de lo que puede sentir directamente. Dado que los efectos de las acciones no pueden predecirse por completo, el agente debe monitorear el entorno con frecuencia y actuar adecuadamente. Por lo tanto, el agente puede usar

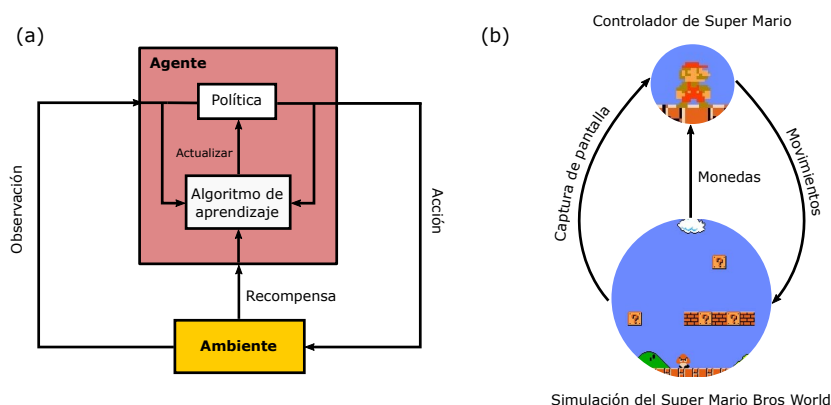


Figura 6.2: Elementos básicos del aprendizaje por refuerzo (RL). (a) Un agente selecciona una acción para ejecutar sobre el entorno mediante una política. Esta acción modifica el estado del ambiente, el cual puede ser observado por el agente para repetir este ciclo. Cada transición del ambiente genera una señal de recompensa que el agente utiliza en su algoritmo de aprendizaje para actualizar la política. (b) En el ejemplo de Súper Mario, el controlador (agente) ejecuta movimientos (acciones) para recolectar monedas (recompensa) en una simulación del Súper Mario World (ambiente). El controlador obtiene información de la simulación mediante capturas de pantalla del juego (observación).

su experiencia para mejorar su rendimiento con el tiempo.

Los algoritmos en RL conforman un paradigma de ML distinto al aprendizaje supervisado (SL: *Supervised Learning*) y no supervisado (UL: *Unsupervised Learning*). Estos últimos enfoques parten de un conjunto de entrenamiento de ejemplos proporcionados por un supervisor externo ya sean etiquetados o no.

El objetivo del SL es que el sistema generalice sus respuestas para que actúe correctamente en casos que no están presentes en el conjunto de entrenamiento. En RL, el objetivo del agente es determinar la política que maximice su recompensa a partir de la recompensa inmediata. En este contexto, no es práctico obtener ejemplos del comportamiento deseado que sean correctos y representativos de todas las situaciones en las que el agente tiene que actuar. En un ambiente desconocido, un agente debe poder aprender de su propia experiencia [257].

Aunque uno podría estar tentado a pensar en el aprendizaje por refuerzo como un algoritmo UL porque no se basa en ejemplos de comportamiento correcto, RL está tratando de maximizar una señal de recompensa en lugar de tratar de encontrar una estructura oculta de la dinámica (aunque puede ser útil) [257].

Desde los años 50, RL ha sido aplicado en diferentes campos y disciplinas desde videojuegos [258–261] hasta teoría de control y optimización [262]. Trabajos que muestran relación entre RL con psicología y neurociencia han generado sustanciales resultados en ambos campos [263]. De todas las formas de aprendizaje automático, RL es la más cercana al tipo de aprendizaje que los humanos/animales utilizan, pues la base de los algoritmos están inspirados en estos sistemas de aprendizaje biológico.

En este capítulo, se analiza la aplicación del enfoque de aprendizaje por refuerzo en

la teoría de control. En particular, utilizar un algoritmo de RL (deep Q-Learning) como un esquema de retroalimentación en la terapia DBS. Primero, es necesario formalizar el problema RL como el problema de control óptimo de un proceso de decisión Markoviano (MDP). Se introducirán algunos resultados teóricos relacionados a MDPs necesarios para entender y fundamentar el funcionamiento del algoritmo. Luego, se presentará el esquema, sus elementos e interpretaciones sobre los mismos. Finalmente, se mostrarán los resultados de aplicar el algoritmo en un modelo de la red de BG-tálamocortical (BGTC) para discutir las ventajas y limitaciones de este enfoque.

6.2. Procesos de Decisión de Markov

En la sección anterior, se presentaron las componentes del problema de RL sin demasiados detalles. Su estructura, principalmente, consiste en un agente que debe ser capaz de observar el estado de un ambiente/entorno y de ejecutar una acción que afecte dicho estado. Además, tiene un objetivo relacionado al estado del ambiente. En esta sección se presenta el problema de RL usando ideas de la teoría de sistemas dinámicos estocásticos. Precisamente, se presenta el concepto de Proceso de Decisión de Markov (MDP: *Markov Decision Process*) con la necesidad de incluir en un sistema estos tres aspectos del RL (observación, acción y recompensa) de la forma más simple posible [256].

Un *MDP numerable* es un triplete $\mathcal{M} = (\mathcal{S}, \mathcal{A}, P)$ donde \mathcal{S} y \mathcal{A} son dos conjuntos numerables no vacío denominados *espacio de estados* y *espacio de acciones*, respectivamente. Por otro lado, dado un estado $s \in \mathcal{S}$ y acción $a \in \mathcal{A}$, la probabilidad de transición a un estado s' es $P(s'|s, a)$. Además de estos elementos, se define una *función de recompensa* inmediata $r : \mathcal{S} \times \mathcal{A} \times \mathcal{S} \rightarrow \mathbb{R}$ que a cada transición (s, a, s') le asigna un número real. En adelante, se asumirá que la función r está acotada. Estas definiciones permiten armar una herramienta para el modelado de problemas de tomas de decisiones secuenciales donde un agente debe interactuar con un ambiente de manera secuencial. En la Fig. 6.3, se esquematiza la estructura de un MDP: los conjuntos involucrados, las distribuciones de probabilidad y transiciones.

Sean $(s_t, a_t) \in \mathcal{S} \times \mathcal{A}$ el estado del sistema y la acción elegida por el agente al tiempo $t \in \mathbb{N}$, respectivamente. Una vez ejecutada la acción sobre el ambiente, la probabilidad de transición a un nuevo estado s_{t+1} se denota

$$s_{t+1} \sim P(\cdot | s_t, a_t). \quad (6.1)$$

Tras la observación de este nuevo estado s_{t+1} , el agente es capaz de calcular la recompensa inmediata $r_t = r(s_t, a_t, s_{t+1})$ y repetir el proceso anterior.

En cualquier instante de tiempo, el agente puede elegir las acciones basándose

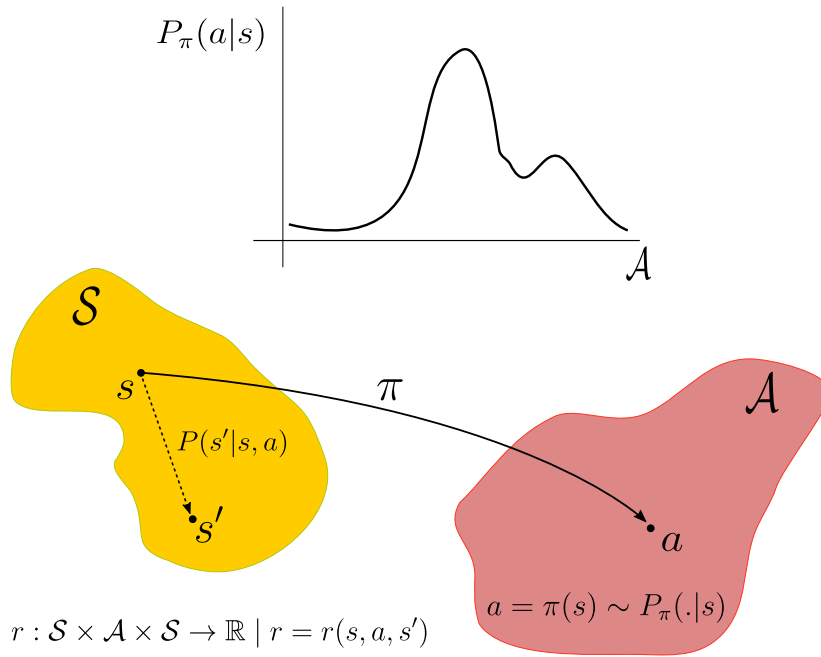


Figura 6.3: Elementos de un proceso de decisión de Markov (MDP). Un MDP consiste en dos conjuntos \mathcal{S} (espacio de estados) y \mathcal{A} (espacio de acciones). Dado un estado $s \in \mathcal{S}$, la política π permite la elección de una acción $a = \pi(s) \in \mathcal{A}$ mediante la distribución $P_\pi(a|s)$. Fijada la dupla (s, a) , la probabilidad de transición al estado s' se denota $P(s'|s, a)$. A cada tupla (s, a, s') le corresponde un valor real r llamado recompensa inmediata.

en la observación del sistema. Una regla π que describa la elección de acciones se denomina *política*. Más precisamente, la *política* mapea un estado s a una distribución de probabilidad en el espacio acciones \mathcal{A} , i.e

$$a = \pi(s) \sim P_\pi(\cdot|s) \quad (6.2)$$

Una representación gráfica de esta idea se presenta en la Fig. 6.3 (observe flecha π y gráfico de P_π). Es importante notar que en el caso de política determinista, $P_\pi(a|s) = \delta(a - \pi(s))$ con $\pi : \mathcal{S} \rightarrow \mathcal{A}$.

Suponga que en el tiempo t , el sistema se encuentra en el estado s_t , la variable aleatoria $a_t = \pi(s_t)$ es la acción que el agente tomará y se distribuye $P_\pi(\cdot|s_t)$ (ver Fig. 6.3). Además, considere que se conoce la dinámica de transición P . Con estos elementos es posible construir diferentes secuencias de la forma $h_t = (s_t, a_t, s_{t+1}, a_{t+1}, \dots)$ y calcular la recompensa de cada transición $r_t = r(s_t, a_t, s_{t+1})$. Para una secuencia h_t de estados y acciones, se define el *rendimiento esperado* como

$$R_t = \sum_{n=0}^{\infty} \gamma^n r_{t+n} \quad (6.3)$$

donde $\gamma \in [0, 1]$ es un factor de descuento temporal. Si $\gamma < 1$ las recompensas lejanas en el futuro son exponencialmente más pequeñas que las primeras recompensas.

Intuitivamente, el objetivo del agente es encontrar una manera de elegir las acciones

de forma que R_t sea lo más grande posible. Para formalizar esta idea, se necesita introducir el concepto de *funciones de valor*.

6.2.1. Función de valor de estado y estado-acción

Dada una secuencia h_t , se cuantifica la idea de recompensa total con R_t (Ec. 6.3). Sin embargo, R_t es una variable aleatoria y no es útil para evaluar políticas, acciones y poder compararlas. Por esto, nos centraremos en el valor medio de dicha variable y cómo depende de la condición inicial ($s_t = s, a_t = a$).

Se definen la *función de valor de estado* V^π y *función de valor de estado-acción* Q^π de la política π como [256]

$$\begin{aligned} V^\pi(s) &= \mathbb{E}[R_t | s_t = s] \\ Q^\pi(s, a) &= \mathbb{E}[R_t | s_t = s, a_t = a] \end{aligned} \quad (6.4)$$

respectivamente. En ambas definiciones es necesario el cálculo del valor medio de rendimiento esperado R_t respecto a las secuencias h_t que siguen la política π (i.e., $a_t = \pi(s_t)$). Estas funciones están definidas sobre los elementos iniciales de la secuencia h_t . La función valor V^π fija el primer estado; mientras que Q^π fija además la primera acción tomada.

Ambas funciones están sujetas a la relación $V^\pi(s) = \mathbb{E}_{a \sim P_\pi(\cdot|s)}[Q^\pi(s, a)]$. En el caso de política determinista, esto es equivalente a $V^\pi(s) = Q^\pi(s, \pi(s))$. Además, verifican las denominadas *ecuaciones de Bellman* [257]. En particular, para la función Q se cumple que

$$\begin{aligned} Q^\pi(s, a) &= \mathbb{E}[R_t | s_t = s, a_t = a] \\ &= \mathbb{E}[r_t | s_t = s, a_t = a] + \gamma \mathbb{E}[\sum_{n=0}^{\infty} \gamma^n r_{t+1+n} | s_t = s, a_t = a] \\ &= \mathbb{E}[r_t | s_t = s, a_t = a] + \gamma \sum_{s' \in \mathcal{S}} P(s' | s, a) V^\pi(s') \\ &= \mathbb{E}_{s' \sim P(\cdot|s,a)}[r(s, a, s') + \gamma V^\pi(s')] \end{aligned} \quad (6.5)$$

La definición de la función valor V^π permite imponer un orden parcial sobre las políticas. Se dirá que una política π_1 es mayor a π_2 (i.e., $\pi_1 \geq \pi_2$) si y solo si $V^{\pi_1}(s) \geq V^{\pi_2}(s)$ para todo $s \in \mathcal{S}$. Es claro que siempre hay al menos una política que es mayor o igual que todas; en ese caso, diremos que es una *política óptima*. En caso de haber más de una, a cualquier de ellas se la denotará π^* . Además, todas compartirán la misma función V^* .

Una forma obvia de encontrar una política óptima es listar todas políticas π (i.e., funciones de probabilidad condicionadas sobre $P_\pi(a|s)$), calcular V^π y comparar el orden; sin embargo, este plan resulta inviable para la mayoría de los casos. Otro enfoque

posible es aprovechar las ecuaciones de Bellman y la relación entre V^π y Q^π .

Considere dos políticas π_1 y π_2 que verifican $V^{\pi_1}(s) \leq \mathbb{E}_{a \sim P_{\pi_2}(\cdot|s)}[Q^{\pi_1}(s, a)]$. Entonces, usando la Ec. 6.5,

$$\begin{aligned} V^{\pi_1}(s = s_t) &\leq \mathbb{E}_{a_t \sim P_{\pi_2}, s_{t+1} \sim P}[r_t + \gamma V^{\pi_1}(s_{t+1})] \\ &\leq \mathbb{E}_{a_t \sim P_{\pi_2}, s_{t+1} \sim P}[r_t + \gamma \mathbb{E}_{a_{t+1} \sim P_{\pi_2}, s_{t+2} \sim P}[r_{t+1} + \gamma V^{\pi_1}(s_{t+2})]] \\ &\leq \dots \\ &\leq \mathbb{E}_{\pi_2, P}[R_t | s_t = s] = V^{\pi_2}(s). \end{aligned} \quad (6.6)$$

En particular, si se encuentra una política π que verifica $V^*(s) \leq \mathbb{E}_{a \sim P_\pi}[Q^*(s, a)]$, entonces π debe ser una política óptima. Sea la política determinista $\pi(s) = \arg \max_a Q^*(s, a)$, luego

$$V^*(s) = \mathbb{E}_{a \sim P_{\pi^*}}[Q^*(s, a)] \leq \mathbb{E}_{a \sim P_{\pi^*}}[Q^*(s, \pi(s))] = Q^*(s, \pi(s)) = \mathbb{E}_{a \sim P_\pi}[Q^*(s, a)]. \quad (6.7)$$

Esto indica que la política π es una política óptima. Además, se cumple que $V^*(s) = \max_a Q^*(s, a)$. Entonces, el problema de política óptima recae en hallar Q^* . Esto se conoce como *Principio de Optimalidad de Bellman*

$$Q^*(s, a) = \mathbb{E}_{s' \sim P(\cdot|s, a)}[r(s, a, s') + \gamma V^*(s')] \quad (6.8)$$

ó equivalentemente,

$$Q^*(s, a) = \mathbb{E}_{s' \sim P(\cdot|s, a)}[r(s, a, s') + \gamma \max_{a'} Q^*(s', a')] \quad (6.9)$$

La representación gráfica de la Ec. 6.9 se muestra en la Fig. 6.4. Una de las principales líneas del aprendizaje por refuerzo es el uso de las funciones de valor óptimas V^* y Q^* para organizar y estructurar la búsqueda de buenas políticas. En las secciones siguientes, nos centraremos en la resolución de la Ec. 6.9.

6.3. Enfoques del RL basado en funciones valor

En esta sección, se muestra una discusión sobre posibles estrategias para resolver el *Principio de Optimalidad de Bellman* (Ec. 6.9) para un dado MDP $\mathcal{M} = (\mathcal{S}, \mathcal{A}, P)$ y función recompensa $r : \mathcal{S} \times \mathcal{A} \times \mathcal{A} \rightarrow \mathbb{R}$. La capacidad de estrategia dependerá del conocimiento sobre \mathcal{M} y su costo computacional en el cálculo.

El enfoque estándar para resolver este problema es usar *programación dinámica* (DP). En este enfoque, los algoritmos se obtienen convirtiendo las ecuaciones de Bellman en reglas de actualización para converger las funciones de valor deseadas [257]. Este enfoque es de utilidad limitada porque asume el conocimiento completo del MDP

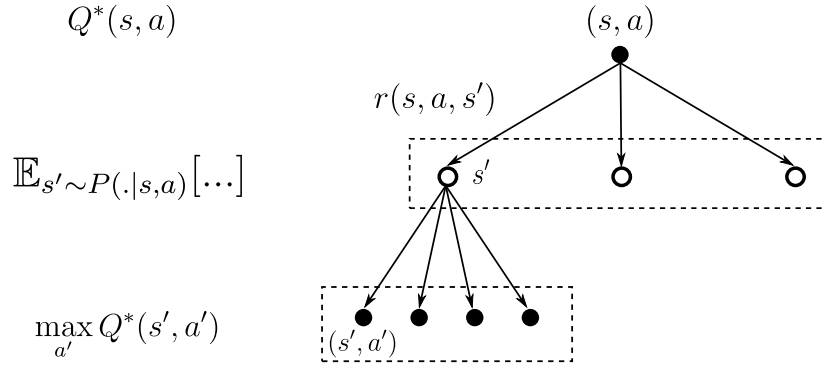


Figura 6.4: Interpretación gráfica de la ecuación de optimalidad de Bellman. La ecuación de optimalidad de Bellman (Ec. 6.9) es una relación autoconsistente de $Q^*(s, a)$. Para cada par (s, a) fijo, cada futuro estado s' tiene asociado: 1) una recompensa inmediata $r(s, a, s')$ (información del momento) 2) el valor máximo que puede tomar $Q^*(s', a')$ como función de a' (información sobre el futuro). La regla de optimalidad asegura que el valor de $Q^*(s, a)$ es el promedio de la suma entre 1) y 2) a lo largo de los estados s' .

\mathcal{M} y su costo computacional es alto. Sin embargo, provee los fundamentos esenciales para entender al resto de los métodos. De hecho, cualquier otro enfoque puede entenderse como un intento de lograr el mismo efecto de DP, con menos gasto en computación y sin asumir el conocimiento perfecto del ambiente [256].

Dado que en la mayoría de los problemas, no se conoce completamente el ambiente (e.g., la dinámica de transición P), se desarrollaron los denominados métodos de *Monte Carlo* (MC). Estos solo requieren muestras de secuencia de estados, acciones y recompensas de la interacción con el ambiente que en muchos casos son fáciles de generar desde distribuciones de probabilidad deseadas. Este aprendizaje desde la experiencia es potente porque aún sin requerir el conocimiento previo de la dinámica del ambiente, puede lograr un comportamiento óptimo. Los métodos de MC resuelven el problema del RL calculando el promedio del rendimiento R_t . Para garantizar que haya disponibles rendimientos bien definidos, se supone que la experiencia se divide en *episodios* que terminan eventualmente. Dado que las estimaciones de las funciones de valor y políticas se realizan al finalizar un episodio y no en cada paso temporal, se dicen que son incrementales por episodio (no por paso).

En los últimos años, el enfoque de RL que más se popularizó es el método de *diferencia temporal* (TD). Su popularidad se debe a que combina las ideas de los enfoques DP y MC. Al igual que MC, los métodos de TD pueden aprender directamente de la experiencia sin un modelo de la dinámica del entorno; y al igual que DP, actualizan las estimaciones basadas en estimaciones actuales. La relación entre todos estos enfoques es un tema recurrente en la teoría del aprendizaje por refuerzo.

En las próximas secciones, se introduce un algoritmo del enfoque TD. Para entender su funcionamiento es necesario comprender algunas propiedades matemáticas de la función de valor Q .

6.4. Operador de optimalidad de Bellman y error cuadrático de Bellman

Se define el operador de optimalidad de Bellman $T : \mathbb{R}^{\mathcal{S} \times \mathcal{A}} \rightarrow \mathbb{R}^{\mathcal{S} \times \mathcal{A}}$ tal que [264]

$$TQ(s, a) = \mathbb{E}_{s' \sim P(\cdot | s, a)} [r(s, a, s') + \gamma \max_{a'} Q(s', a')]. \quad (6.10)$$

Observe que la Ec. 6.9 se puede reescribir $Q^* = TQ^*$. Además, se puede verificar que el operador T es γ -contractivo con respecto a la norma del supremo sobre $\mathcal{S} \times \mathcal{A}$ (i.e., $\|TQ - TQ'\|_\infty \leq \gamma \|Q - Q'\|_\infty$).

La propiedad de contracción es el fundamento de varios algoritmos donde se construye una secuencia de funciones $\{Q_{k+1} | Q_{k+1} = TQ_k\}_{k=0}^\infty$ que converge a la función óptima Q^* . Se define *error cuadrático medio de Bellman* $\text{MSEB}(Q) = \mathbb{E}_{s,a}[(TQ - Q)^2]$. De esta forma,

$$\text{MSEB}(Q_k) = \mathbb{E}[(TQ_k - Q_k)^2] = \mathbb{E}[(Q_{k+1} - Q_k)^2] \xrightarrow[k \rightarrow \infty]{} 0 \quad (6.11)$$

6.5. Q-Learning

En 1989, Watkins [265] propuso el algoritmo *Q-learning* que permite estimar la función $Q^*(s, a) \forall (s, a) \in \mathcal{S} \times \mathcal{A}$ en casos donde la probabilidad de transición P es desconocida y es un ejemplo del enfoque TD [266].

El algoritmo consiste en los siguientes dos pasos principales:

1. Dado un estado s en el tiempo t , muestrear una acción a , el estado siguiente s' y la recompensa $r(s, a, s')$.
2. Actualizar $Q_t(s, a)$ según la regla

$$Q_{t+1}(s, a) \leftarrow Q_t(s, a) + \alpha \left[r(s, a, s') + \gamma \max_{a'} Q_t(s', a') - Q_t(s, a) \right] \quad (6.12)$$

En las siguientes secciones, se discuten detalles sobre cada uno de los items anteriores.

6.5.1. Política de comportamiento: Dilema explotación-exploración.

En cada paso de aprendizaje t , siempre es posible definir una política basándonos en la función estimada Q_t . Algunos ejemplos pueden ser,

1. Política codiciosa: La acción elegido por la política es aquella que maximiza la función Q_t . Esto es $\pi_t(s) = \arg \max_a Q_t(s, a)$.

2. Política ϵ -greddy: Para $\epsilon \in [0, 1]$ fijo, $\pi_t(s) = \arg \max_a Q_t(s, a)$ con probabilidad $1-\epsilon$ ó una acción al azar con probabilidad ϵ .
3. Política Boltzmann: La probabilidad de elegir una acción a es proporcional al factor de Boltzmann $\exp(\frac{Q_t(s,a)}{T_c})$.

Una vez elegida esta política π_t , es posible muestrear $a \in \mathcal{A}$ y actuar sobre el ambiente. La interacción agente-ambiente generará un nuevo estado $s' \in \mathcal{S}$ y se podrá calcular $r(s, a, s')$. En resumen, para el primer paso es necesario establecer una *política de comportamiento* π_t . La elección de la política de comportamiento no es especificada por el algoritmo. El teorema 14.9 del libro *Foundations of Machine Learning* [266] afirma que una política de comportamiento que permita visitar cada par estado-acción infinitamente asegura la convergencia del algoritmo.

Especificar la política de comportamiento encuadra en uno de los principales desafíos del aprendizaje por refuerzo denominado balance entre *exploración y explotación*. La explotación es el camino correcto para maximizar el rendimiento en un paso, pero la exploración puede producir un rendimiento total mayor a lo largo del aprendizaje. El objetivo es que el agente tras intentar una variedad de acciones, favorezca progresivamente aquellas que parecen ser mejores. Para obtener una recompensa grande, el agente del aprendizaje debe preferir acciones que ha intentado en el pasado y fueron efectivas produciendo recompensa. Sin embargo, para descubrir tales acciones, este tiene que intentar acciones que nunca han sido seleccionadas previamente. En pocas palabras, el agente tiene que explotar la información de la experiencia, pero también debe explorar para seleccionar mejores acciones en el futuro. El dilema es que ni la exploración ni la explotación pueden realizarse exclusivamente sin fallar en la tarea.

Observe que las políticas codiciosas son políticas totalmente explotatorias; mientras que ϵ -greddy y Boltzmann tienen una componente exploratoria. Dado que cualquier política totalmente explotatoria no garantiza que todos los estados y/o acciones sean visitados, generalmente no son opciones para la política de comportamiento. En cambio, las políticas ϵ -greedy y de Boltzmann son opciones estándar en el aprendizaje por refuerzo.

6.5.2. Sobre la regla de aprendizaje: Repetición de experiencia.

En esta sección, se desea entender la regla de actualización (ver Ec. 6.12). Una primera observación es que Q^* es un punto fijo en la ecuación de actualización. Por otro lado, la ecuación (Ec. 6.9) y operador (Ec. 6.10) de optimalidad de Bellman sobre

Q^* inducen la actualización iterativa

$$Q_{t+1}(s, a) \leftarrow \mathbb{E}_{s' \sim P(\cdot | s, a)}[r(s, a, s') + \gamma \max_{a'} Q_t(s', a')]. \quad (6.13)$$

Equivalentemente,

$$Q_{t+1}(s, a) \leftarrow Q_t(s, a) + \mathbb{E}_{s' \sim P(\cdot | s, a)}[r(s, a, s') + \gamma \max_{a'} Q_t(s', a') - Q_t(s, a)]. \quad (6.14)$$

Como se discutió en secciones anteriores, los problema que interesan son aquellos donde P es desconocida. Por tal motivo, es necesaria una muestra (s_t, a_t, s_{t+1}) para la aproximación

$$\mathbb{E}_{s'}[r(s, a, s') + \gamma \max_{a'} Q_t(s', a') - Q_t(s, a)] \approx \alpha[r_t + \gamma \max_{a'} Q_t(s_{t+1}, a') - Q_t(s_t, a_t)] \quad (6.15)$$

La regla 6.12 es el resultado de combinar las Ecs. 6.14 y 6.15.

Considere un conjunto finito $D = \{(s_i, a_i, s_{i+1})\}_i$ de experiencias guardadas por el agente. Otra posible aproximación del valor esperado 6.15 puede ser

$$\mathbb{E}_{s' \sim P}[\dots] \approx \mathbb{E}_{(s, a, s') \sim U(D)}[\dots] \quad (6.16)$$

donde $U(D)$ indica distribución uniforme sobre las experiencias. Este enfoque es conocido como *repetición de experiencia*. Se nota que la Ec. 6.15 es un caso particular donde D tiene solo un elemento.

En la siguiente sección, se presenta el análisis del algoritmo Q-learning en casos donde Q es una función parametrizada.

6.6. Q-Learning en casos paramétricos

Hasta el momento se mostró que el algoritmo Q-learning permite la actualización en el aprendizaje de la función $Q : \mathcal{S} \times \mathcal{A} \rightarrow \mathbb{R}$ para converger a la óptima Q^* . Cuando el número de estados y acciones son finitos, la función Q puede entenderse como una matriz real de tamaño $|\mathcal{S}| \times |\mathcal{A}|$ y la Ec. 6.12 muestra como cambia cada elemento de la matriz cuando esas coordenadas (estado-acción) es visitada.

A medida que los números de estados y acciones aumenta en un MDP (hasta llegar a ser infinitos), la combinación de estados y acciones son demasiado grandes, la memoria y el requisito de cálculo para Q serán demasiado altos. Para enfrentar esto, un enfoque común es utilizar un aproximador de funciones. Considere que la función Q está parametrizada por el vector θ . Entonces, se busca una regla de aprendizaje sobre θ de forma que converja a θ^* (i.e., $Q \rightarrow Q^*$). A continuación se muestra que

existen características de este problema que coinciden con el enfoque de aprendizaje supervisado.

Suponga que en el paso t del aprendizaje, la experiencia (s, a, s') fue muestreada. Considere las variables

$$\begin{aligned} y &= r(s, a, s') + \gamma \max_{a'} Q(s', a'; \theta_t) \\ \hat{y} &= Q(s, a; \theta_t) \end{aligned} \quad (6.17)$$

Esto induce a pensar en definir la función de costo $L = (y - \hat{y})^2$ y la regla de aprendizaje

$$\theta_{t+1} \leftarrow \theta_t + \alpha \nabla_{\theta} L. \quad (6.18)$$

En cierto sentido, esto es un problema de aprendizaje supervisado donde la entrada es la experiencia (s, a, s', r) , la etiqueta es y , el estimado \hat{y} y L el error cuadrático de la estimación. Sin embargo, existen diferencias sustanciales entre esta propuesta y el aprendizaje supervisado.

En el aprendizaje supervisado, se desea que las entradas sean independientes e idénticamente distribuidas. De lo contrario, el modelo puede estar sobreajustado para algún grupo de las muestras en diferentes momentos y la solución no se generalizará. Además, para la misma entrada, su etiqueta no cambia con el tiempo. Este tipo de condición estable para la entrada y la salida proporciona la condición para que el aprendizaje supervisado funcione bien.

En el algoritmo planteado, ninguna de las condiciones discutidas arriba se cumplen. Dado que cada trayectoria de un MDP tiene una fuerte correlación temporal, las entradas (s, a) no son independientes. Una solución a este problema es utilizar el método de repetición de experiencia (Ec. 6.16). El objetivo de la repetición de experiencias es obtener muestras descorrelacionadas para producir una estimación precisa del gradiente en este problema de optimización estocástica. Es decir, la función de costo se modifica por

$$L(\theta) = \mathbb{E}_{(s,a,s') \sim U(D_t)} [(y - Q(s, a; \theta))^2] \approx \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (y_i - Q(s_i, a_i; \theta))^2 \quad (6.19)$$

donde (s_i, a_i, s'_i) fueron muestreados de D_t .

Cuando la memoria D es grande, la experiencia de repetición se acerca al muestreo de transiciones independientes desde una política exploratoria. Esto reduce la varianza de $\nabla_{\theta} L$ que es utilizado en la regla de aprendizaje. Entonces, esta modificación estabiliza el entrenamiento y beneficia al algoritmo en términos computacionales. Esto es equivalente a lo que se conoce en aprendizaje supervisado como optimización mediante gradiente descendente estocástico.

Sin embargo, aún queda el problema de que las etiquetas y cambian en el tiempo. Expresando el valor medio de la función de costo (Ec. 6.19), se obtiene

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[L(\theta)] &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \mathbb{E}[(y_i - TQ(s_i, a_i))^2] + \mathbb{E}[(TQ(s_i, a_i) - Q(s_i, a_i))^2] \\ &= \mathbb{E}[(y - TQ(s, a))^2] + \text{MSEB}(Q)\end{aligned}\quad (6.20)$$

Esto muestra que L puede ser vista como la versión empírica del MSEB con un *bias*. Este *bias* es la varianza de las etiquetas y y que depende también de θ . Por esta dependencia, minimizar L respecto θ puede ser drásticamente diferente de minimizar MSEB.

Para que existe una equivalencia entre ambos enfoques, se propone una función objetivo \hat{Q} . La idea es tener dos parametrizaciones $\hat{\theta}$ y θ . La primera \hat{Q} se usa para el cálculo de los objetivos y , mientras que la segunda Q es la que se actualiza durante todo el entrenamiento. Después de una cantidad de actualizaciones, ambas parametrizaciones se sincronizan $\hat{\theta} \leftarrow \theta$. El propósito es arreglar los objetivos y temporalmente para que no tener un objetivo en movimiento que perseguir. Además, los cambios en los parámetros no afectan a $\hat{\theta}$ inmediatamente y, por lo tanto, no desestabiliza el aprendizaje [264].

Bajo estas consideraciones, la función de costo del problema puede expresarse como

$$L(\theta) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \underbrace{(r_i + \gamma \max_{a'} Q(s'_i, a'; \hat{\theta}))}_{\text{etiqueta}} - \underbrace{Q(s_i, a_i; \theta)}_{\text{estimado}})^2 \quad (6.21)$$

6.6.1. Deep Q-Learning

Deep Q-Learning (DQL) es un algoritmo particular de Q-Learning donde la función Q es aproximada por una red neuronal artificial denominada *Deep Q-Network* (DQN) [267].

La representación de cualquier función (e.g., $(s, a) \rightarrow Q(s, a)$) usando redes neuronales artificiales consiste en un conjunto de unidades agrupadas en capas. Cada unidad en la capa l recibe un vector de entrada $\vec{h}^{(l-1)}$, el cual está compuesto por la salida de las unidades de la capa anterior $l - 1$. Además, estas unidades i de la capa l están caracterizadas por unos términos de pesos $W_{j \rightarrow i}^{(l)}$ y de bias $b_i^{(l)}$, donde j hace referencia a cualquier unidad de la capa $l - 1$. La primera y última capa se conocen como “entrada” y “salida” de la red, cualquier otra capa se llama “oculta”. La información de la capa de entrada se va transformando a lo largo de las capas ocultas hasta llegar a la salida mediante la ecuación

$$\vec{h}^{(l)} = f(W^{(l)} \cdot \vec{h}^{(l-1)} + \vec{b}^{(l)}) \quad (6.22)$$

donde $\vec{h}^{(l)}$ es el vector de salida de la capa l , $\vec{b}^{(l)}$ es el vector compuesto por los términos bias $b_i^{(l)}$, $W^{(l)}$ es la matriz cuyo elementos son los pesos $W_{j \rightarrow i}^{(l)}$ y \vec{f} hace referencia a un conjunto de funciones conocidas como *transferencias*. Cabe destacar que $h^{(0)}$ corresponde a la entrada de la red.

De ahora en adelante, se considera que el estado de estados y de acciones son $\mathcal{S} = \mathbb{R}^{N_s}$ y $\mathcal{A} = \{a^{(1)}, a^{(2)}, \dots, a^{(N_a)}\}$, respectivamente. Está claro que existen diversas formas de parametrizar Q usando una red neuronal artificial. Por ejemplo, la forma más natural sería utilizar el par estado-acción (s, a) como entrada de la DQN (tamaño $N_s + 1$) y tener una sola unidad de salida con valor $Q(s, a)$ [268, 269]. Sin embargo, el principal inconveniente de este tipo de arquitectura es que se requiere ejecutar la DQN para cada acción, lo cual implica un costo computacional que crece linealmente con el número de acciones (N_a). Otra opción es entender a $Q(s, a)$ como una función vectorial de la forma

$$\vec{Q}_\theta : \mathbb{R}^{N_s} \rightarrow \mathbb{R}^{N_a} | \vec{Q}_\theta(s) = \begin{bmatrix} Q(s, a^{(1)}; \theta) \\ Q(s, a^{(2)}; \theta) \\ \dots \\ Q(s, a^{(N_a)}; \theta) \end{bmatrix}$$

En el contexto de las redes neuronales artificiales, \vec{Q}_θ se puede representar como un perceptrón multicapa de la forma presentada en la Fig. 6.5. La capa de entrada consiste de N_s unidades (i.e., un estado s es una entrada), mientras que la salida tiene N_a unidades (una por cada posible acción $a^{(i)}$). Las salidas corresponden a los valores Q estimados de las acciones individuales para el estado de entrada. La principal ventaja de este tipo de arquitectura es la capacidad de calcular Q para todas las posibles acciones en un dado estado con solo una ejecución de la red. Note que a este nivel de abstracción, θ representa el conjunto de pesos de conexiones $W_{j \rightarrow i}$ y bias b_i de las unidades. Por lo tanto, el objetivo del entrenamiento será estimar θ^* asociado a la Q^* óptima.

6.7. Implementación del DQL en *Closed-loop* DBS

6.7.1. Esquema de control en DBS

Retomando la motivación de trabajo, se desea proponer algún esquema de control para la terapia de estimulación cerebral profunda (DBS). Como se desarrolló en las secciones anteriores, el aprendizaje por refuerzo (RL) es un paradigma en la intersección de la teoría de control y ML. En particular, el algoritmo DQL es un método posible para los problemas donde los estados son elementos de un conjunto infinito (e.g., \mathbb{R}^{N_s}).

En el contexto de DBS, el objetivo de la red neuronal artificial (agente) es controlar

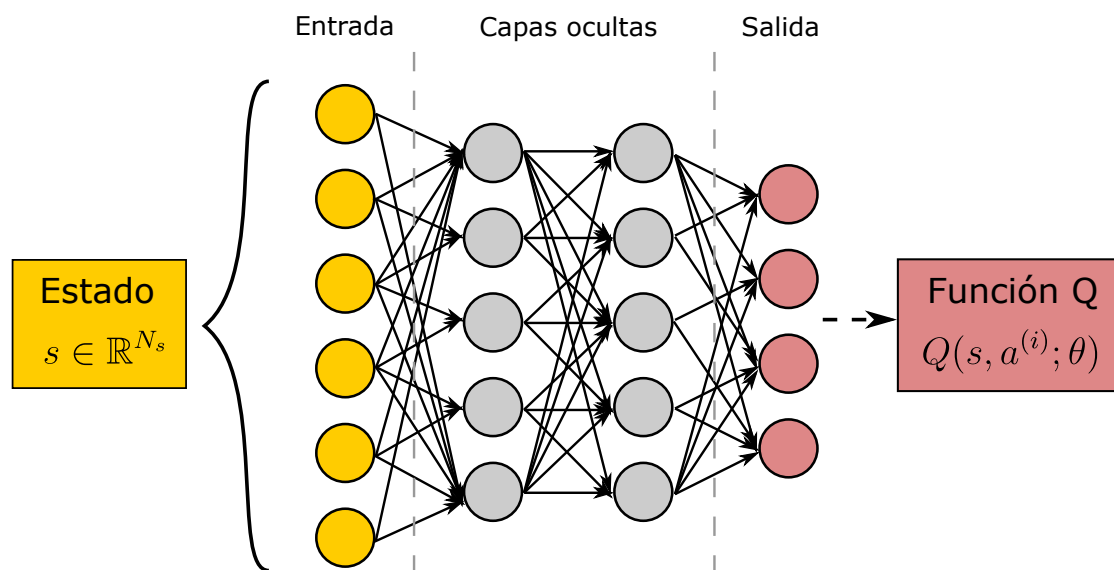


Figura 6.5: Arquitectura de una Deep Q-Network (DQN). La red neuronal artificial DQN consiste en una capa de entrada, algunas capas ocultas y una capa de salida. La cantidad de unidades en la capa de entrada debe coincidir con la dimensión del espacio de estados (\mathbb{R}^{N_s}). La cantidad y tamaño de las capas ocultas depende del problema a estudiar y definirán la capacidad de aprendizaje de la red. Finalmente, la capa de salida consiste en tantas unidades como acciones en \mathcal{A} . La red con parámetros θ es una representación del mapeo $s \mapsto Q(s, a; \theta)$. El objetivo del entrenamiento es lograr que $\theta \rightarrow \theta^*$; i.e., $Q \rightarrow Q^*$.

correctamente los parámetros de la estimulación (acción), sobre un núcleo *target* de la red BG-tálamocortical (ambiente). Este esquema se representa en la Fig. 6.6.

El proceso de observación/medición permite obtener una señal electrofisiológica (LFP) correspondiente a un núcleo. Esta señal representa al estado del ambiente ($\mathcal{S} = \mathbb{R}^{N_s}$) y es utilizado por el agente para la estimación de la función Q . Con dicha estimación de Q , se determina los parámetros de estimulación a_t utilizando una política de comportamiento.

Tras estimular a la red BGTC, el sistema estará en un nuevo estado y es posible calcular la recompensa asociada a la experiencia. La experiencia y recompensa se guardan en una memoria D de tamaño finito que será utilizada para el entrenamiento del agente (ver Sección 6.7.2). Los detalles sobre la definición de la función de recompensa se presentan en la Sección 6.7.3.

La forma de aprendizaje en el paradigma RL es mediante la interacción ambiente-agente. En este problema en particular, equivale a ser capaces de estimular la red BGTC de un paciente parkinsoniano. A la vez, se debe ser capaces de medir la actividad cerebral de los núcleos involucrados. Sin embargo, en el desarrollo de este trabajo por limitaciones experimentales no se desarrolló esta estrategia. la alternativa directa para el entendimiento del esquema planteado y su funcionamiento es reemplazar el ambiente (red BGTC) por una simulador del mismo (modelos de la red BGTC presentados en los Capítulos 2 y 3). En particular, los resultados presentados a continuación están asociado al modelo de tres lazo en la configuración A (ver Tabla 2.4 y Fig. 3.10).

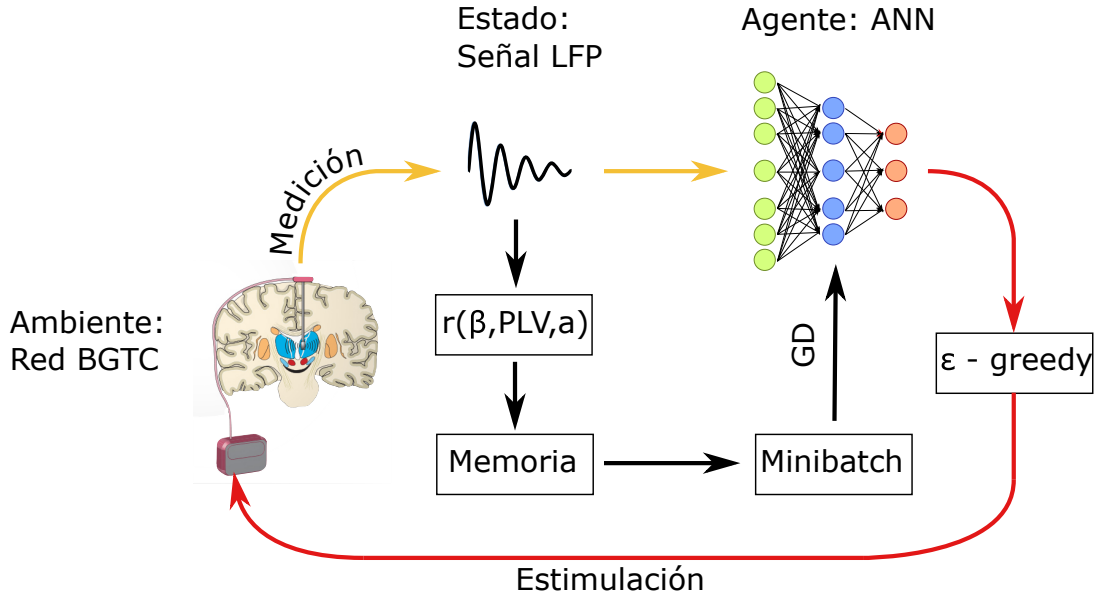


Figura 6.6: Esquema *closed-loop* DBS con Deep Q-Learning. En este problema de aprendizaje por refuerzo, los elementos son: a) agente: red neuronal artificial (ANN, *Artificial Neural Network*). b) acción: parámetros de la estimulación. c) ambiente: red BG-tálamocortical (BGTC). d) estado: señal electrofisiológica (LFP). Los detalles sobre la función de recompensa (r), repetición de experiencias (Memoria, Minibatch), regla de aprendizaje (GD: gradiente descendiente) y política de comportamiento (ϵ -greedy) se indican en el texto.

Existen otras maneras de enfrentarse a esta limitación experimental que se discute en Capítulo 7.

6.7.2. Detalles de la implementación

En la tabla 1, se explicita el pseudo-código del algoritmo DQL aplicado al esquema *closed-loop* DBS.

De ahora en adelante, se considerará el caso particular donde la estimulación es un tren de pulsos periódico con frecuencia f_{DBS} y el ancho de pulso δ fijos. Por lo cual, cada acción es un valor de la amplitud H_0^{DBS} ; en particular, se redujo el rango de valores posibles en $\mathcal{A} = \{0, 0.5, 1, \dots, 10\} \subset \mathbb{R}$. A continuación se detallan algunos aspectos de la implementación computacional del entrenamiento.

- **Arquitectura de la DQN:** La arquitectura propuesta para Q y \hat{Q} es una red densa, i.e. todas las unidades de una capa están conectadas con la capa posterior. La entrada a la DQN consiste en una señal temporal de longitud $N_s = 5000$. En la capa oculta, las 200 unidades que la componen utilizan una función de transferencia semi-lineal (i.e., $f(x) = \max(0, x)$); mientras que la capa de salida es lineal. Cada unidad de salida está asociada a una acción válida ($N_a = 10$). La inicialización aleatoria de los pesos (línea 3 y 4 de Algoritmo 1) se basó en el trabajo de He [270].

Algorithm 1 Deep Q-Learning aplicado a *closed-loop* DBS

```

1: procedure DQL
2:   Inicializar memoria de experiencias D de capacidad N.
3:   Inicializar la red Q con pesos aleatorios  $\theta$ .
4:   Inicializar la red objetivo  $\hat{Q}$  con pesos  $\hat{\theta} = \theta$ .
5:   Elegir aleatoriamente M pares  $(G_{12}, G_{13})$ .
6:   for Episodio = 1,...,M do
7:     Configurar la red de ganglios basales con  $(G_{12}, G_{13})$ 
8:     Computar la señal  $s_1$  de la red sin estimulación
9:      $s_1 \leftarrow \text{z-score}(s_1)$ 
10:    for  $t = 1, \dots, T$  do
11:       $a_t = \epsilon\text{-greedy}(s_t)$ 
12:      Computar la señal  $s_{t+1}$  de la red con estimulación (Acción =  $a_t$ )
13:       $s_{t+1} \leftarrow \text{z-score}(s_{t+1})$ 
14:       $r_t = r(s_t, a_t, s_{t+1})$ 
15:       $d_t = 0$  si  $t = T$ . En otro caso,  $d_t = 1$ 
16:      Almacenar en D, el vector  $(s_t, a_t, s_{t+1}, r_t, d_t)$ 
17:      Muestrear aleatoriamente un minibatch  $\{(s, a, s', r, d)_j\}$  de D.
18:      Para cada elemento del minibatch,  $y_j = r_j + \gamma d_j \max_a \hat{Q}(s'_j, a; \hat{\theta})$ 
19:      Computar el gradiente descendiente sobre  $(y_j - Q(s_j, a_j; \theta))^2$  respecto  $\theta$ .
20:      Cada C pasos,  $\hat{Q} \leftarrow Q$ .

```

- **Medición y pre-processamiento:** Al iniciar un episodio, se computa la señal I_3 del modelo de tres lazos red BGTC (ver Fig. 2.4) configurada con los parámetros (G_{12}, G_{13}) asociados al episodio y sin estimulación (líneas 7 y 8 de Algoritmo 1). Cada vez que se aplica una acción al ambiente (i.e., estimulación a la red BGTC), también se computa la señal I_3 como estado de la red (línea 12 de Algoritmo 1). A todas las señales I_3 computadas se les aplica una normalización tipo *z-score* (línea 9 de Algoritmo 1). Este paso de pre-procesamiento es necesario para acelerar y estabilizar el aprendizaje. Note que el pre-procesamiento es una función impuesta por el usuario y depende del problema y contexto a estudiar (e.g., filtrado para la eliminación de artefactos, ruido de línea, etc).
- **Política de comportamiento:** Durante el entrenamiento, la política de entrenamiento fue ϵ -greedy con un valor de ϵ dependiente del tiempo (línea 11 de Algoritmo 1). Es decir,

$$a_t = \begin{cases} \arg \max_a Q(s_t, a) & \text{probabilidad} = 1 - \epsilon_t \\ a \sim \text{Un}(\mathcal{A}) & \text{probabilidad} = \epsilon_t \end{cases} \quad (6.23)$$

donde

$$\epsilon_t = \begin{cases} \epsilon_{min}^{t/N_c} & t \leq N_c \\ \epsilon_{min} & t > N_c \end{cases} \quad (6.24)$$

- **Recompensa:** La función de recompensa r depende de los biomarcadores de potencia en la banda β y el nivel de acoplamiento fase-amplitud (línea 14 de Algoritmo 1). Los detalles de la función se presentan en la próxima sección.
- **Repetición de experiencias:** En una memoria, se almacenan los arreglos de la forma (estado inicial, acción elegida, estado final) para cada paso de entrenamiento. Además, se guarda un valor binario d que indica si es el último paso del episodio ó no (líneas 15 y 16 de 1). La memoria tiene capacidad de almacenar hasta 500 experiencias. Una vez que se completa la capacidad, en cada paso de entrenamiento, la memoria elimina la experiencia más antigua cediendo espacio para guardar la nueva experiencia. Para el entrenamiento, se muestrea un subconjunto (minibatch) de la memoria de forma aleatoria (línea 17 de Algoritmo 1).
- **Gradiente descendiente:** Para cada paso, el entrenamiento consistió en la minimización de la función de costo (Ec. 6.21) usando el minibatch elegido. Este problema de optimización se resolvió usando el método de Adam [271] que es una versión modificada del gradiente descendiente usual (líneas 18,19 de Algoritmo 1).

El código de esta implementación se encuentra disponible en [Github](#). En la Tabla 6.1, se indican todos los hiperparámetros utilizados en el algoritmo.

Tabla 6.1: Hiperparámetros para el entrenamiento en DQL (Algoritmo 1).

Número de episodios (M)	3000
Pasos por episodios (T)	50
Total de pasos de entrenamiento	150000
Capacidad de la memoria (N)	500
Tamaño minibatch	50
Pasos para sincronizar redes (C)	1000
Parámetro N_c del ϵ -greedy	75000
ϵ_{min}	0.1

6.7.3. Función de recompensa

La recompensa inmediata es una función que mapea una tupla (s, a, s') a un valor real. Esta función no es especificada por ningún algoritmo RL y es arbitraria. Existen algunos criterios para la elección de la misma pero no hay una regla estricta y depende fuertemente del problema a analizar. Al final del capítulo se presenta una discusión acerca otras posibles funciones de recompensa.

En la implementación, se define la función de recompensa

$$r(s, a, s') = \exp \left[\sum_{i=0}^{N-1} \alpha_i \kappa_i(s') + \alpha_N a \right] \quad (6.25)$$

donde $\kappa_i(s')$ es un conjunto de biomarcadores obtenidos de la señal s' del modelo tras aplicarle la estimulación de amplitud a . Por otro lado, α_i son hiperparámetros de la función r .

En general, los biomarcadores toman valores en rangos no negativos (e.g., PLV puede tomar valores en el intervalo $[0,1]$). Además, están correlacionados positivamente con los síntomas motores de la enfermedad (i.e., mayor valor del biomarcador implica aumento de los síntomas). El objetivo es que la estimulación eléctrica disminuya los biomarcadores con la mínima amplitud posible. Es decir, la función de recompensa debe crecer con la disminución de los biomarcadores y con la mínima amplitud aplicada. Con esta perspectiva, uno puede interpretar a los parámetros α_i como penalizadores para la recompensa y por tanto, deberán ser negativos. Note, además, que la recompensa r está en el rango $[0,1]$.

De la Ec. 6.25, se observa que $|\alpha_i|$ actúa como peso de la contribución del biomarcador κ_i en la recompensa. Si algún α_i es nulo, el aprendizaje no está considerando al biomarcador κ_i como información. En particular, se impusieron valores de α_i tales que

$$\mathcal{O}(\alpha_0 \kappa_0) \sim \mathcal{O}(\alpha_1 \kappa_1) \dots \sim \mathcal{O}(\alpha_N a). \quad (6.26)$$

De esta forma, la contribución de todos los biomarcadores es la misma y el sistema no presenta sesgo en el aprendizaje. En la Fig. 6.7, se muestra cómo depende la función de recompensa (Ec. 6.25) de los hiperparámetros $\alpha_{Pot}, \alpha_{PLV}$ asociados a los biomarcadores de potencia en la banda β y acoplamiento fase-amplitud (cuantificado por el PLV). Siguiendo el criterio de la Ec. 6.26, se fijó $\alpha_{PLV} = -2.5$, $\alpha_{Pot} = -50$, $\alpha_N = -0.1$. La función de recompensa evaluada en distintos estados s y acciones a se grafica en la Fig. 6.8.

Cabe recalcar que la elección de la función r es arbitraria y depende del programador. De esta propuesta cabe destacar dos aspectos matemáticos: i) la función es acotada ($r \in [0,1]$), ii) es diferenciable en los hiperparámetros, en los biomarcadores y en la acción. El primer aspecto descarta el crecimiento desmedido de la función Q ; mientras que la segunda condición facilita el computo de gradientes necesarios para el aprendizaje.

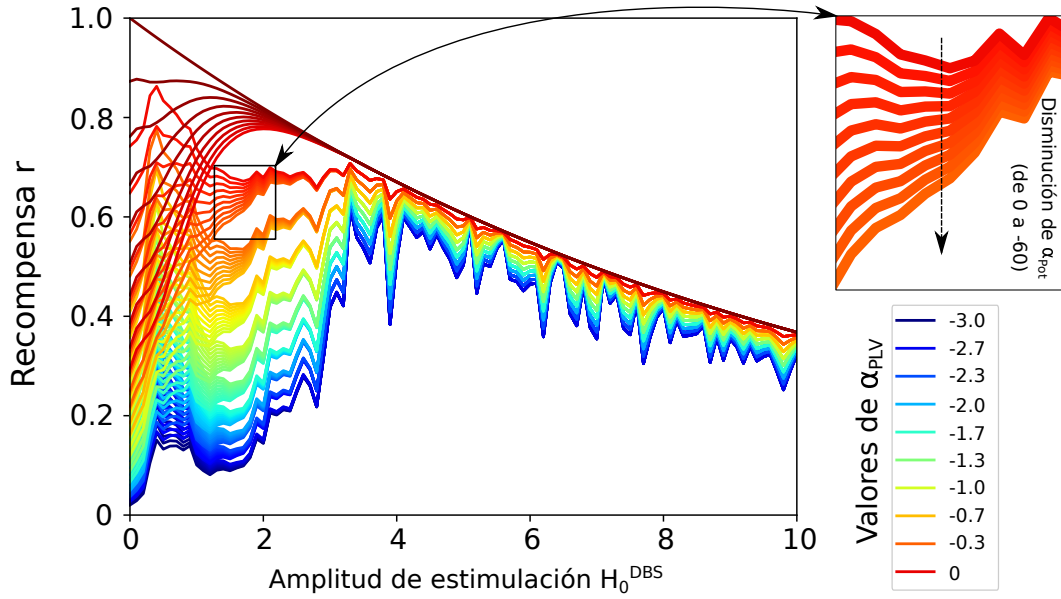


Figura 6.7: Recompensa inmediata como función de la amplitud de estimulación. Para un estado s fijo generado por la bifurcación Hopf secundaria (ver Fig. 5.11b) en la red BGTC, se aplica una estimulación con amplitud H_0^{DBS} (acción a) y se evalúa la recompensa en base a los biomarcadores del estado final s' (ver Ec. 6.25). Los tonos de colores están asociados a valores del hiperparámetro α_{PLV} (ver escala de colores); mientras que la intensidad de cada tono corresponde a la variación del hiperparámetro α_{Pot} (ver recuadro superior derecho).

6.8. *Closed-loop* DBS aplicado a la red de tres lazos.

6.8.1. Entrenamiento de la DQN

Para realizar un seguimiento del progreso del agente, se usaron dos métricas. La Fig. 6.9a muestra la recompensa acumulada obtenida por el agente a medida que evoluciona durante el entrenamiento. Para cada episodio, el estado inicial fue etiquetado según la región del mapa (G_{12}, G_{13}) (ver Figs. 3.8 y 5.11b) a la que pertenece. La gráfica de recompensa acumulada distingue con colores la etiqueta del estado inicial (FP: Punto fijo - rojo. LF: Oscilación de baja frecuencia - azul. HF: Oscilación de alta frecuencia - verde. SH: Patrón generado por Hopf secundaria - celeste. PEI: Patrón generado por mecanismo excitación/inhibición periódica - magenta).

Dado que existe una fuerte influencia de los cambios de los pesos de la DQN sobre la política y en la distribución de los estados visitados; la recompensa acumulada es propensa al ruido (curvas transparentes). Aunque el progreso de esta métrica no es perfectamente estable, se observa una tendencia de crecimiento en la curva de recompensa acumulada suavizada (curvas opacas).

Otra métrica es la función de costo $L(\theta)$ (ver Ec. 6.21), la cual provee una estimación del error cuadrático medio de Bellman $MSEB(Q)$ y por lo tanto, la distancia a la función óptima Q^* . La Fig. 6.9b muestra cómo evoluciona la función de costo a lo largo del

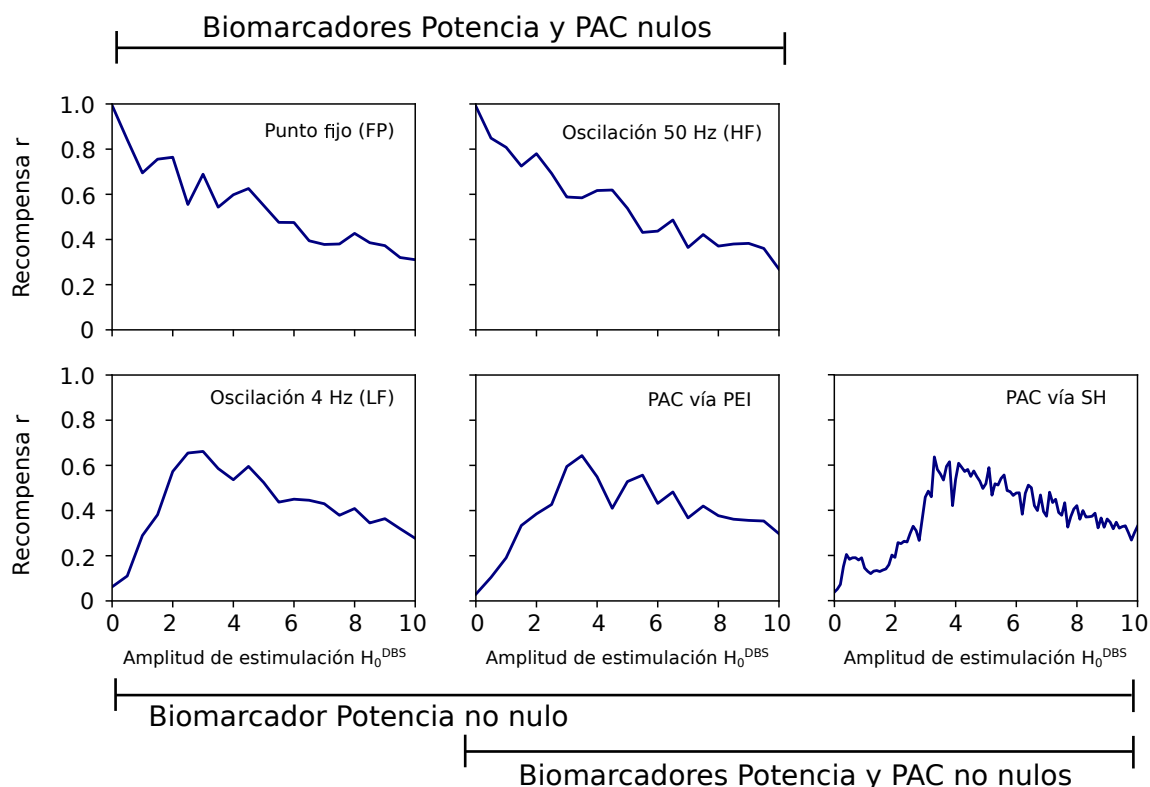


Figura 6.8: Recompensa inmediata como función de la amplitud de estimulación para distintos estados iniciales s . La forma de las curva r como función de la amplitud H_0^{DBS} (acción a) se modifica al cambiar el estado inicial s pues los biomarcadores son intermitentes. Para los estados de punto fijo (FP) y oscilación de 50 Hz (HF), la potencia en la banda β y el PLV tienden a cero. Por lo tanto, la recompensa sigue la forma $\exp[\alpha_N a]$. En los estados donde se observa PAC ya sea por el mecanismo de excitación/inhibición periódica (PEI) ó Hopf secundaria (SH), ambos biomarcadores no son nulos. Finalmente, para los estados oscilatorios de baja frecuencia (LF), solo el PLV es nulo.

tiempo de entrenamiento. Su decrecimiento gradual provee evidencia de la estabilidad del aprendizaje en la DQN. La curva azul opaca muestra la tendencia de decrecimiento y la ausencia de problemas de divergencia o inestabilidades.

6.8.2. Evaluación del agente

El agente entrenado (DQN) fue evaluado en base al efecto del esquema *closed-loop* implementado sobre la dinámica de la red BGTC. La Fig. 6.10 muestra la variación de los biomarcadores ((a) Potencia β y (b) PLV) para diferentes estados tras aplicarle la estimulación óptima estimada por la DQN. Para un punto del mapa (G_{12}, G_{13}) del espacio de parámetros (Fig. 3.8), se construyó la señal s para calcular los biomarcadores en el estado inicial (ejes x de la Fig. 6.10). Además, esta señal es la entrada de la DQN para la determinación de la amplitud óptima (ó acción a). La red BGTC tras la estimulación cambia de estado a s' . Se calcularon los biomarcadores en este nuevo estado (ejes y de la Fig. 6.10) para compararlos con los iniciales. Este procedimiento se repitió con 3000 puntos elegidos aleatoriamente del espacio (G_{12}, G_{13}) . En el 82 %

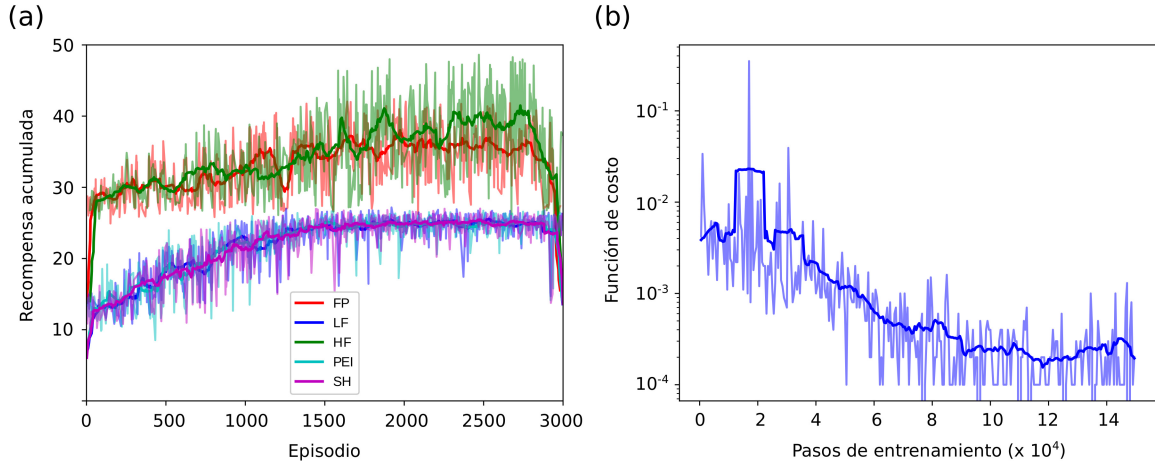


Figura 6.9: Entrenamiento de la red DQN compuesta por tres capas. (a) La recompensa acumulada obtenida en cada episodio. Cada episodio consiste de 50 pasos. En cada paso, se aplica una acción a_t y se observa una recompensa r_t (ver Algoritmo 1). La recompensa acumulada es la suma de r_t a lo largo de los 50 pasos. Note que como la función r es menor que 1, la cota máxima de la recompensa acumulada será de 50. (b) Evolución de la función de costo (ver Ec. 6.21) en los pasos de entrenamiento. Abreviaciones: FP, Punto fijo. LF: Oscilación de baja frecuencia. HF: Oscilación de alta frecuencia. SH: Patrón generado por Hopf secundaria. PEI: Patrón generado por mecanismo excitación/inhibición periódica (ver Fig. 3.8 y 5.11b)

hubo una reducción simultánea de los valores de la potencia y del PLV.

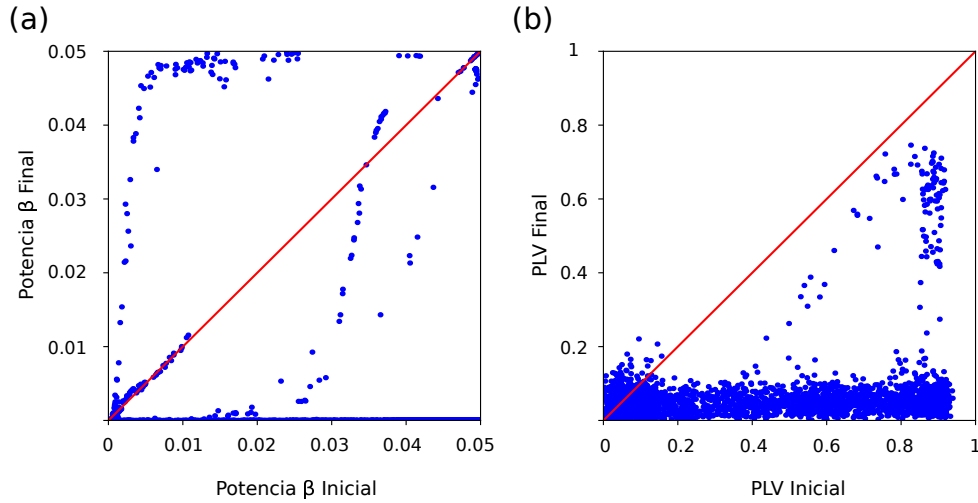


Figura 6.10: Evolución de los biomarcadores tras la aplicación del *closed-loop* DBS en el modelo BGTC de tres lazos. Para 3000 puntos (G_{12}, G_{13}) elegidos al azar, se construyeron los estados iniciales asociados s (señales). Para cada señal, la red DQN entrenada determinó una acción a óptima. La red BGTC tras la estimulación cambia de estado a s' . Los gráficos muestran los biomarcadores asociados al estado inicial s y final s' . (a) Potencia β (b) Métrica de PAC (PLV). Del total de casos, el 82 % mostraron una disminución simultánea de los biomarcadores. Más precisamente, 93 % del total redujeron la potencia en la banda β y 85 % mostraron una disminución del PLV.

Por otro lado, se realizó una estadística sobre los valores de amplitud de estimulación estimados por la DQN dado los mismos estados iniciales anteriores. En la Fig. 6.11 se muestra la distribución de las amplitudes. Alrededor de un 20 % de los casos, la DQN optó por no aplicar estimulación; mientras que en un 65 % decidió aplicar una

estimulación de amplitud 5. Estos dos picos son compatibles con los máximos de la función de recompensa para los diferentes estados iniciales (ver Fig. 6.8).

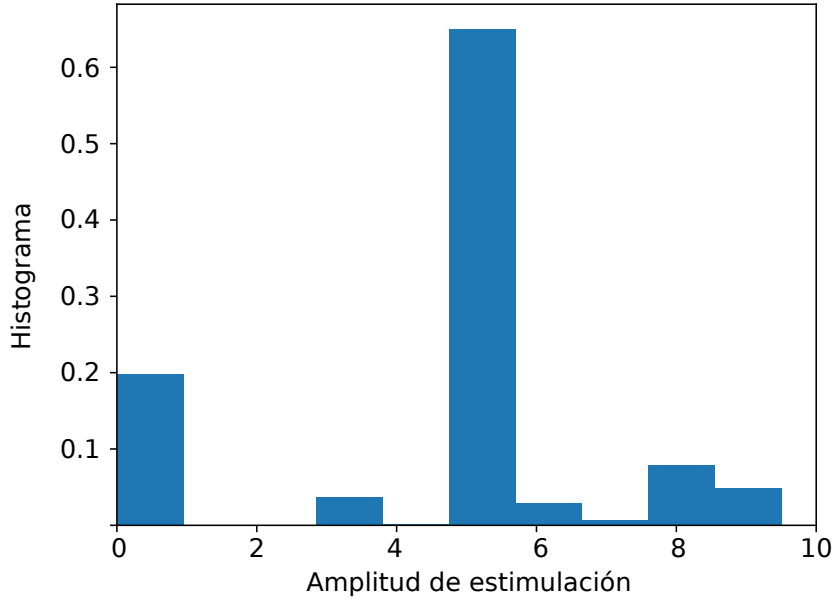


Figura 6.11: Distribución de amplitudes de estimulación durante la aplicación de *closed-loop* DBS en el modelo BGTC de tres lazos. Para 3000 puntos (G_{12}, G_{13}) elegidos al azar, se construyeron los estados iniciales asociados s (señales). Para cada señal, la red DQN entrenada determinó una acción a óptima (amplitud de estimulación). El histograma muestra la distribución de las acciones elegida. En el 20%, 65% y 15% de los casos, la amplitud de estimulación considerada óptima es 0, 5 y mayor a 5, respectivamente.

Un resumen del efecto del esquema *closed-loop* DBS implementado se muestra en la Fig. 6.12. Para los puntos elegidos al azar del mapa (G_{12}, G_{13}) (mapa inferior derecho), se generaron las señales de los estados iniciales s . En el panel superior izquierdo de la Fig. 6.12, se muestra los biomarcadores (Potencia β , PLV) de los estados iniciales generados. En ambos mapas, la escala de color indica la amplitud de estimulación que la DQN decidió aplicar. Además, la relación entre ambos espacios se resalta con flechas y el nombre del estado dinámico de la red ó de la bifurcación asociada. Este resultado sugiere que el agente fue capaz de aprender estructuras ya sea en el espacio de los biomarcadores ó en el espacio de los parámetros de la red BGTC (G_{12}, G_{13}) . En particular, la elección de la amplitud de estimulación óptima se basa en estas estructuras. Los puntos negros corresponden a estados donde el agente decidió no aplicar estimulación ($H_0^{DBS} = 0$) y coinciden con estados de punto fijo y oscilatorios de alta frecuencia (HF) donde el PLV y la Potencia β tienden a cero. En estados donde se observa PAC debido al mecanismo de excitación/inhibición periódica (PEI) ó a la bifurcación Hopf secundaria (SH) y en los estados oscilatorios de baja frecuencia (LF), la amplitud de estimulación elegida es 5 (puntos rojizos). En el espacio de biomarcadores, para estos casos el PLV y la potencia β no son nulos. Existe estados a los cuales la red decidió aplicarle estimulación con amplitud $H_0^{DBS} > 5$ (puntos amarillos). Un subgrupo de estos puntos coinciden con la línea de bifurcación de Hopf donde el PLV es nulo y

la potencia β es mayor a 0.01. Otros subgrupos están ubicados en el plano (G_{12}, G_{13}) formando dos rectas que si bien no están asociadas a bifurcaciones pueden reflejar cambios de dinámica. Por un lado, los puntos amarillos alineados en $G_{13} = 0,6$ parecen indicar el inicio del mecanismo PEI; i.e., forman la frontera entre los estados de oscilación de baja frecuencia (LF) ($G_{13} < 0,6$) y los estados donde se observa PAC vía PEI ($G_{13} > 0,6$). Note que estos puntos tienen asociados valores de potencia β próximos a 0.05 (máximo valor observado); mientras que los valores de PLV varían pero no son nulos ($\approx 0,5$). Por otro lado, existe un subgrupo de puntos amarillos alineados para ($G_{13} > 1$) cuyos estados correspondientes son patrones de PAC (PLV ≈ 0.9 y Potencia $\beta \approx 0.04$). No es claro que mecanismo, PEI ó SH, genera estos patrones dado que hay una transición continua entre estos. Esta línea de puntos podría funcionar como frontera entre estos dos mecanismos; sin embargo, solo es una hipótesis a trabajar. En las siguientes secciones, se presentan resultados que sustentan esto.

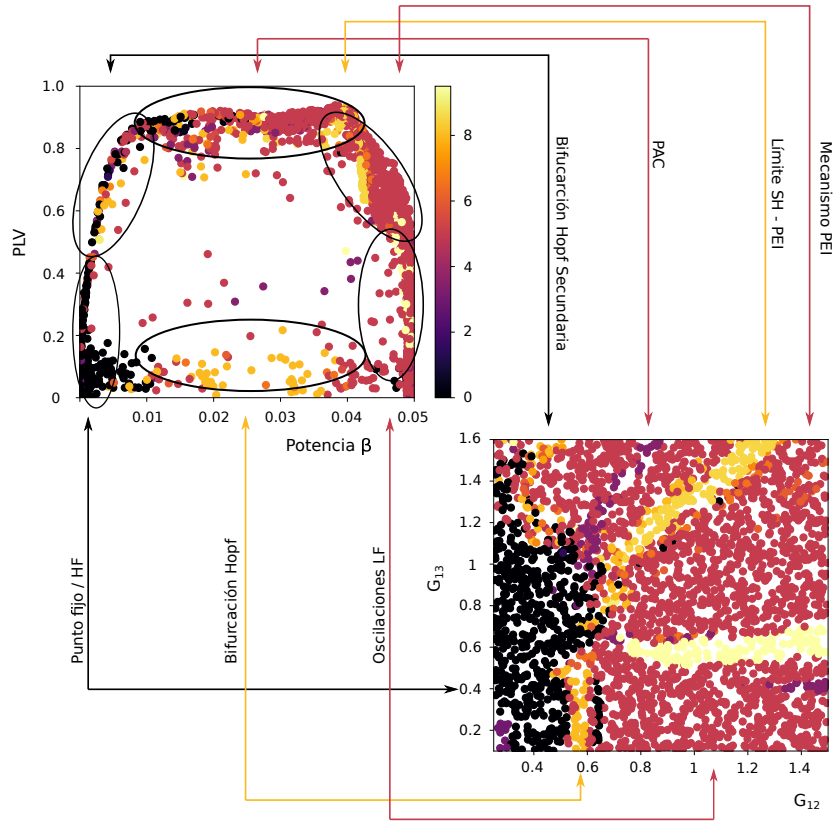


Figura 6.12: Amplitud de estimulación óptima como función de los parámetros (G_{12}, G_{13}) y los biomarcadores. Para 3000 puntos (G_{12}, G_{13}) elegidos al azar (cada punto de color en el mapa de la derecha), se construyeron los estados iniciales asociados s (señales). En el plano (Potencia β , PLV) cada punto representa los valores de los biomarcadores asociados a cada estado inicial s . Para cada señal s , la red DQN entrenada determina una acción a óptima (amplitud de estimulación). El color de cada punto indica la amplitud de estimulación óptima (ver barra de colores). Las flechas asocian regiones de ambos mapas con un mecanismo de emergencia de los biomarcadores.

6.8.3. Estructura de la red

Como ya se mencionó en secciones anteriores, el algoritmo DQL tiene como objetivo construir un aproximador de la función Q usando una red neuronal artificial. En cada momento, este agente se caracteriza por un conjunto de parámetros θ formado por los pesos de conexiones $W^{(l)}$ y términos de bias $\vec{b}^{(l)}$ de todas las capas l que lo conforman. De esta forma, se desea que a lo largo del entrenamiento $\theta \rightarrow \theta^*$, donde θ^* determina la aproximación de la función Q^* óptima.

En la Fig. 6.13, se grafica los pesos de conexión $W_{j \rightarrow i}^{(1)}$ entre la capa de entrada y la capa oculta cuando inició (paneles izquierdos) y finalizó (paneles derechos) el proceso de entrenamiento. Siguiendo la Ec. 6.22, las activaciones de las unidades de la capa oculta se calculan

$$h_i^{(1)} = f\left(\sum_{j=1}^{N_s} W_{j \rightarrow i}^{(1)} s_j + b_i^{(1)}\right), \quad (6.27)$$

donde s_j es la componente j del estado $s \in \mathbb{R}^{N_s}$ y $N_s = 5000$. Note que s_j corresponde a la muestra j -ésima de una señal temporal s cuya frecuencia de muestreo es 2000 Hz. En este sentido, el índice j funciona como una variable temporal; e.g., $j = 2000$ corresponde a $t = 1$ seg.

Los paneles superiores de la Fig. 6.13 presentan los pesos $W_{j \rightarrow i}^{(1)}$ para la unidad oculta $i = 50$ como función del índice j . Si bien en una primera inspección visual, no se encuentra diferencia entre el inicio y final del entrenamiento, existen diferencias entre las componentes espectrales presentes. Para cada valor de i fijo, $W_{j \rightarrow i}^{(1)}$ representa una señal temporal y tiene asociado densidad espectral de potencia (PSD). Los paneles inferiores de la Fig. 6.13 presentan los estimadores PSD para cada unidad i (curvas azules) y el promedio de ellos (curva roja). Al inicio del entrenamiento, los pesos $W^{(1)}$ son variables aleatorias independientes que siguen una distribución normal (ver [270]). En el dominio de las frecuencias, esto equivale a PSD constante. Al finalizar el entrenamiento, el estimador PSD de los pesos $W^{(1)}$ muestra picos alrededor de 4 Hz, 50 Hz, 130 Hz y en algunos armónicos de ellos. Al adquirir estas componentes espectrales, los pesos $W^{(1)}$ actúan como filtros pasa banda en la señal s . Este resultado sugiere que, en la primera capa, una de las representaciones aprendidas por la DQN está asociada a las componentes espectrales presentes, lo cual era esperable debido a la definición de la recompensa r como función de los biomarcadores en el dominio de la frecuencia (PLV y Potencia β). En la próxima sección, se muestra que la representación aprendida por la red es más general.

En la Fig. 6.14, se muestra el término *bias* de las neuronas en las capas oculta y de salida. Para el 90 % de las neuronas de la capa oculta, el término b_j oscila alrededor entre -0.2 y -0.4 (ver panel a). Cabe destacar que este hecho no implica directamente

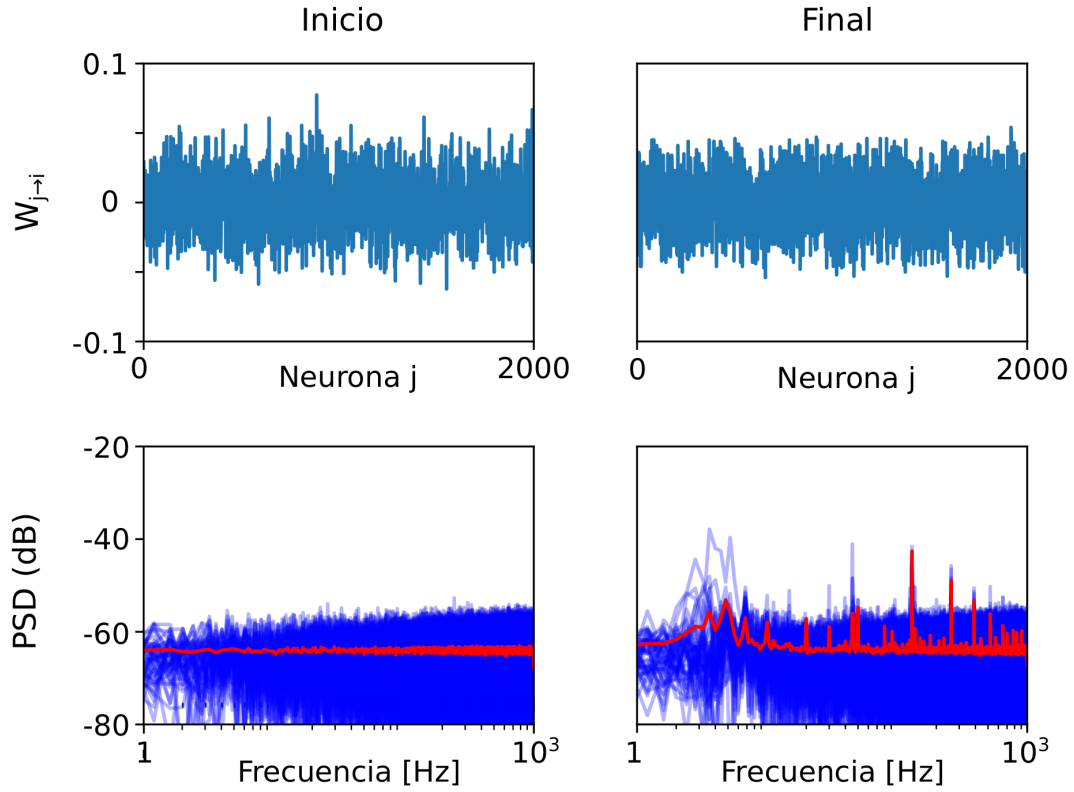


Figura 6.13: Pesos de conexiones entre la capa de entrada y la capa oculta. Para el inicio (Izquierda) y final (Derecha) del entrenamiento, se gráfica $W_{j \rightarrow i}$ para la neurona $i = 50$ de la capa oculta como función de la neurona j de la capa de entrada (paneles superiores). Para cada neurona i , se calculó el espectro de Fourier (PSD) de $W_{j \rightarrow i}$ considerando a j como variable temporal (curvas azules en los paneles inferior). El promedio a lo largo de las neuronas de la capa oculta i se muestra con curva roja. Al inicio del entrenamiento, los pesos son muestreados aleatoriamente de una distribución gaussiana con media nula; por lo tanto, el PSD de la función $W_{j \rightarrow i}$ es plano. Al final del entrenamiento, el PSD de los pesos presenta picos cerca de 4 Hz, 50 Hz, 130 Hz y en múltiplos de ellos.

que tales neuronas estén desactivadas para cualquier entrada, pues la actividad h_j también depende de los pesos de conexión W . En este sentido, evaluar el porcentaje de neuronas desactivadas e independientes de la entrada permite definir un rango para el número de neuronas en una capa. La elección del tamaño de la capa oculta (i.e., 200 neuronas) se basó tanto este criterio como en la evaluación del aprendizaje (Fig. 6.9).

Por otro lado, los términos *bias* b_j de las neuronas en la capa de salida siguen la tendencia de la función de recompensa r (compare el panel (b) con las Figs. 6.7 y 6.8). Esto se debe, principalmente, a que la neurona j está asociada al valor $Q(s, a^{(j)})$ que depende de la función r (ver Ec. 6.9).

6.8.4. Representaciones del aprendizaje

En esta sección, se examinan las representaciones aprendidas por DQN, las cuales determinan el desempeño del esquema de control. Esto se realizó mediante el uso de una técnica de visualización de datos multidimensionales llamada *t-distributed Stochastic*

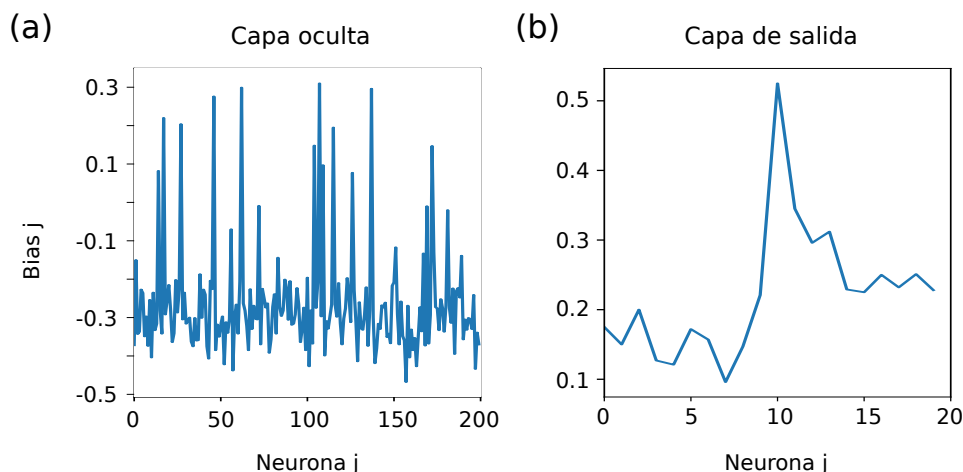


Figura 6.14: Término *bias* de las neuronas en la capa oculta y de salida.

Neighbor Embedding (t-SNE) [272]. Es importante señalar que t-SNE es un algoritmo de reducción de dimensionalidad no lineal y ampliamente usado en el campo de la ciencia de datos.

En la Fig. 6.15 se muestra las representaciones aprendida por DQN en el esquema de control de *closed-loop* DBS. Para la construcción de esta imagen se siguieron los siguientes pasos. Para un dado punto del espacio de parámetros de la red BGTC (G_{12}, G_{13}), se calculó la señal s que es entrada de la DQN (panel izquierdo de la Fig. 6.15). A partir de ella, se computaron las activaciones (i.e., salidas h_i) de las unidades de la capa oculta y de salida; las cuales están ordenadas en vectores de 200 y 20 dimensiones, respectivamente. A cada vector, se le aplicó t-SNE para reducir su dimensión a 2 (paneles medio y derecho). Finalmente, al punto (G_{12}, G_{13}) y a los dos vectores bidimensionales (uno de la capa oculta y uno de la capa de salida) se los etiquetó con el valor de amplitud óptima estimada por la DQN (escala de color). Este procedimiento se realizó para 3000 puntos elegidos aleatoriamente del plano (G_{12}, G_{13}).

Como se esperaba, el algoritmo t-SNE tiende a mapear la representación DQN de estados con dinámicas similares a puntos cercanos. En la capa oculta (panel medio de la Fig. 6.15), es notable la formación de dos estructuras. La primera es una curva que une de forma continua puntos asociados a diferentes estados dinámicos: Punto fijo - Bifurcación de Hopf - Oscilaciones de baja frecuencia (LF) - Emergencia del mecanismo de excitación/inhibición periódica (PEI) - Patrones generados por bifurcación Hopf secundaria (SH). La segunda es una curva cerrada conformada por puntos asociados a las oscilaciones de alta frecuencia (HF). Note que la segunda estructura se encuentra en el interior de la primera; en particular, está más cerca de los puntos asociados a SH y PEI donde existe una componente oscilatoria de alta frecuencia. Esta representación capta la discontinuidad entre los estados de punto fijo y las oscilaciones de alta frecuencia discutidas en el Capítulo 3. En resumen, estos resultados sugieren que la transformación desde el espacio de parámetros de la red BGTC al espacio de las activaciones en

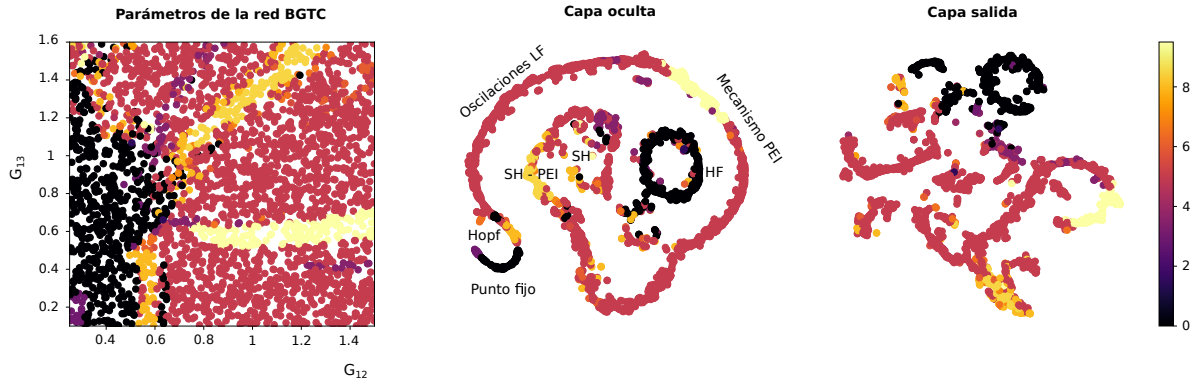


Figura 6.15: Visualización de la representación aprendida por DQN usando t-SNE. Para 3000 puntos (G_{12}, G_{13}) elegidos al azar (cada punto de color en el mapa izquierdo), se construyeron los estados iniciales asociados s (señales). Para cada señal s , la red DQN entrenada determinó una acción a óptima (amplitud de estimulación) calculando las activaciones de las neuronas de la capa oculta y de salida. En el gráfico del medio y de la derecha se muestra la proyección t-SNE de las activaciones de las capas oculta y de salida, respectivamente. El color de cada punto indica la amplitud de estimulación óptima (ver barra de colores). En el gráfico correspondiente a la capa oculta, se indica los estados dinámicos asociados a cada punto (ver texto).

la capa oculta consiste en una separación de estados dinámicos. En particular, aquellos estados dinámicos del dominio en los cuales exista una transición continua estarán unidos en una curva en la imagen (primera estructura). En caso contrario, formarán curvas disconexas (segunda estructura). Observe que este resultado es compatible con la Fig. 6.13 donde los pesos entre la capa de entrada y la capa oculta funcionan como filtros.

En la capa de salida (panel derecho de la Fig. 6.15), existe una tendencia a la formación de grupos. En la mayoría, los puntos asociados a la misma amplitud óptima estimada por DQN (escala de color), tienden a aglomerarse en una misma región. Los puntos negros ($H_0^{DBS} \sim 0$) y rojizos ($H_0^{DBS} \sim 5$) se agruparon en la parte superior y central del mapa, respectivamente. Los puntos amarillos se separaron en dos grupos definidos $H_0^{DBS} \sim 6$ y $H_0^{DBS} > 8$; y unos pocos están dispersos. Finalmente, los puntos violetas ($H_0^{DBS} \sim 2 - 4$) están en una zona media entre los puntos negros (baja amplitud) y los puntos rojizos ($H_0^{DBS} \sim 5$). Esta representación rompe la continuidad de la primera curva observada en el espacio de activaciones de la capa oculta (panel medio); mientras que mantiene la estructura de la segunda curva (HF). En resumen, estos resultados indican que la transformación desde el espacio de las activaciones en la capa oculta al de las activaciones en la capa de salida consiste en una clasificación de estados dinámicos para el cálculo de la amplitud óptima. Este resultado es compatible con la Fig. 6.12 donde se muestra que cada región del mapa (G_{12}, G_{13}) está asociada a un región del espacio (Potencia β , PLV) que define la función de recompensa r y determinan la amplitud óptima a aplicar.

6.8.5. Resultados en otra configuración de la red BGTC.

Se evaluó el algoritmo en otra configuración de la red BGTC. Para la configuración B del modelo de tres lazos (ver Tabla 2.4), se entrenó la red DQN con la misma arquitectura, algoritmo, función de recompensa e hiperparámetros utilizados en las secciones anteriores. Los resultados se presentan en la Fig. 6.16 y muestran que este enfoque es robusto frente al cambio de ambiente (modelo de red BGTC) y sin agregar conocimiento previo.

En forma análoga a la evaluación del agente en la configuración A, fueron elegidos al azar 3000 puntos del plano (G_{12}, G_{13}) para los cuales se construyeron los estados iniciales asociados s (el mapa izquierdo de la Fig. 6.16c). La red DQN entrenada determina una acción a óptima (amplitud de estimulación) en base a las activaciones de las neuronas de la capa oculta y de salida cuando la entrada es el estado/señal s . Tras aplicarle la estimulación, la red BGTC cambia de estado a s' . La distribución de amplitudes de estimulación a determinadas por la DQN entrenada se muestra en la Fig. 6.16a. A diferencia de la configuración A, en este caso las amplitudes mayores ó iguales a 5 tienen una distribución menos concentrada. Por otro lado, en el 90 % y 76 % de los casos existe una reducción de la potencia de la banda β y del PLV, respectivamente (ver Fig. 6.16b).

En la Fig. 6.16c se muestran las proyecciones t-SNE de las activaciones de las neuronas de las capas oculta y de salida. En la capa oculta, los puntos tienden a formar grupos asociados a su estado dinámico. En particular es notable observar a los puntos asociados a la bifurcación Hopf-Hopf como enlace entre los grupos de punto fijo, de oscilaciones de alta frecuencia (HF) y de baja frecuencia (LF). Los puntos asociados a la bifurcación SH se separaron dos grupos. A los elementos de uno de los grupos, el agente decide aplicarle estimulación con amplitud 5 ó mayor (ver escala de colores). Contrariamente, para la mayoría de los estados del otro grupo, la red DQN opta por no estimular (amplitud nula). Este efecto se refleja en los casos donde no hubo disminución del PLV (Fig. 6.16b).

6.9. Discusión

Aunque la estimulación cerebral profunda (DBS) en el esquema *open-loop* ha mejorado significativamente el tratamiento de la enfermedad de Parkinson [273], este modo de estimulación presenta varias limitaciones. Diversos trabajos han mostrado que la optimización automática y no subjetiva de los parámetros de estimulación de lazo cerrado puede mejorar los beneficios terapéuticos de los pacientes a la vez que minimiza los efectos secundarios [3]. Si bien los neurólogos reprograman el DBS de lazo abierto para mejorar los resultados terapéuticos, el procedimiento no es óptimo [224] dado que

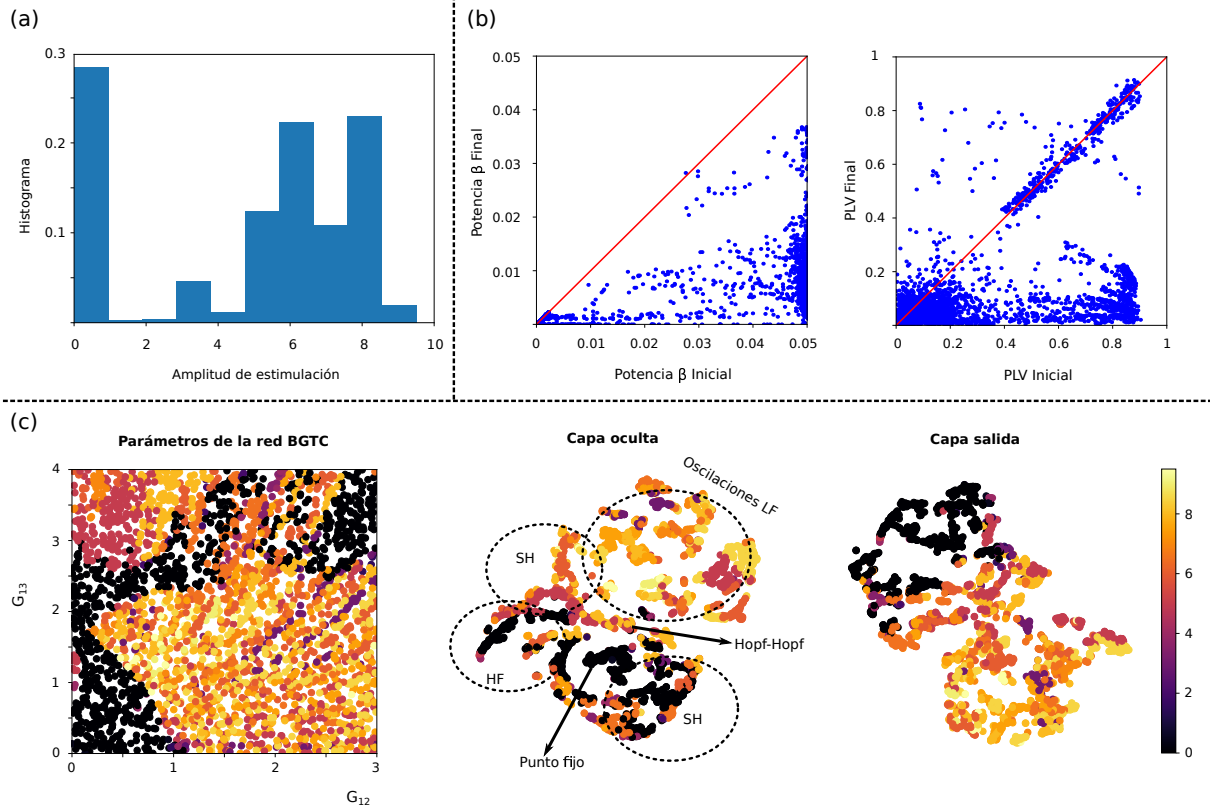


Figura 6.16: Evaluación del esquema *closed-loop* DBS en el modelo BGTC de tres lazos en la configuración B (ver Tabla 2.4). Para 3000 puntos (G_{12}, G_{13}) elegidos al azar, se construyeron los estados iniciales asociados s (señales). Para cada señal, la red DQN entrenada determinó una acción a óptima (amplitud de estimulación). La red BGTC tras la estimulación cambia de estado a s' . (a) Distribución de amplitudes de estimulación. El histograma muestra la distribución de las acciones elegidas. En el 28 %, 6 % y 66 % de los casos, la amplitud de estimulación considerada óptima es 0, menor a 5 (no nula) y mayor a 5, respectivamente. (b) Evolución de los biomarcadores. Los gráficos muestran los biomarcadores asociados al estado inicial s y final s' . (Izquierda) Potencia β (Derecha) Métrica de PAC (PLV). (c) Visualización de la representación aprendida por DQN usando t-SNE. Para cada señal s , la red DQN entrenada calcula las activaciones de las neuronas de la capa oculta y de salida. En el gráfico del medio y de la derecha se muestra la proyección t-SNE de las activaciones de las capas oculta y de salida, respectivamente. El color de cada punto indica la amplitud de estimulación óptima (ver barra de colores). En el gráfico correspondiente a la capa oculta, se indica los estados dinámicos asociados a cada punto (ver texto).

el tiempo entre sesiones clínicas para el ajuste de los parámetros de estimulación es mucho mayor al tiempo característico de las variaciones neurofisiológicas. Estas evidencias han motivado al desarrollo de nuevos paradigmas de estimulación, que pueden ser clínicamente más eficaces [32].

Para el entendimiento e implementación de paradigmas de estimulación de lazo cerrado se han desarrollado diferentes estrategias en los últimos años. La mayoría de estas se basaron en la evidencia de que enfermedades neurológicas son causadas por poblaciones sincronizadas de neuronas oscilatorias y que el DBS de lazo abierto puede no provocar una desincronización o que su efecto terapéutico puede disminuir con el tiempo [274]. Un grupo de métodos busca la restauración de la dinámica desincronizada

en modelos de redes neuronales oscilatorias aplicando técnicas de retroalimentación retardada lineal [228, 229], múltiple [230, 231] y no lineal [232–234, 237]. Otra propuesta es la desincronización de las neuronas vía un cambiador de fase ó interacción con un oscilador pasivo [238]. En los trabajos de Popovych et al. [235, 236], se muestra la extensión de estos métodos de retroalimentación retardada lineal y no lineal en el contexto de *closed-loop* DBS, y mostraron una desincronización efectiva y robusta de las neuronas del modelo STN-GPe.

Por otro lado, varias investigaciones se orientaron en el desarrollo de un controlador optimizado para la programación de parámetros de estimulación. En Santianello [239] se presenta un controlador basado en un modelo autorregresivo recursivo y ajusta la amplitud de estimulación automáticamente en función de la señal de retroalimentación registrada. Este controlador se evaluó en simulaciones de modelos detallados de neuronas en el tálamo. En Pyragas et al. [240] se presenta un esquema de retroalimentación del controlador proporcional, integral y derivativo (PID) logrando la desincronización en un modelo de Kuramoto. Con un enfoque similar, en [241, 242] desarrollaron algoritmos que permiten la optimización de los parámetros de estimulación en el *closed-loop* DBS basados en reglas PID. En otra dirección, Su et al. [243] explora el uso de métodos de linealización de entrada-salida de retroalimentación adaptativa para el control a lazo cerrado de la PD. Rhew et al. [275] logró diseñar un dispositivo DBS adaptativo que incluye un controlador PI que evalúa la energía de LFP para el ajuste de la amplitud de estimulación óptima. Las estrategias optadas por estos sistemas para controlar los pulsos de estimulación en un *closed-loop* DBS se basan en una estrategia de “respuesta de amplitud” [248]. Es decir, solo controlan uno de los parámetros de pulso (generalmente amplitud) o simplemente implementan un control simple de encendido/apagado de las estimulaciones.

Como ya se discutió en el Capítulo 3, la identificación y entendimiento de biomarcadores vinculados con la actividad de la red y a los síntomas de la enfermedad de Parkinson es un punto clave para el estudio de la patología. Si estos biomarcadores pueden integrarse con éxito en un esquema de tratamiento, e.g. DBS, aumentarían su eficacia [32]. En particular, son útiles en el ajuste continuo y dinámico de la estimulación [247], en el ajuste a largo plazo [276] y en el control de los síntomas de la enfermedad [277]. Los diferentes formatos de *closed-loop* DBS requieren alguna señal dependiente de los circuitos neuronales relevante para la enfermedad o condición para el ajuste automático de la configuración de DBS [1, 223, 248, 278]. Una selección apropiada de biomarcadores es crítica en la ejecución de estos sistemas.

Little et al. [223, 245, 246] diseñó un DBS del tipo encendido/apagado cuya entrada es la versión filtrada de la señal electrofisiológica alrededor de la banda β y es comparada con un umbral personalizado en cada paciente. Por otro lado, en Rosa et al. [247] se utiliza los cambios en la potencia de la banda β para modificar continua y linealmente

los parámetros de estimulación. Dado que la potencia en la banda β puede estar afectada ó suprimida por el movimiento [279], su uso en un dispositivo DBS de lazo cerrado es una preocupación en relación a la disminución del rendimiento. Por otro lado, dado que los diferentes síntomas de la enfermedad de Parkinson (e.g., temblor, bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, entre otros) se presentan de forma particular en cada paciente; y además, son promovidos por diferentes redes neuronales fisiopatológicas, implica que se pueden requerir diferentes biomarcadores para detectar el estado del paciente (e.g., acoplamiento inter-frecuencia - ver Capítulo 3). Esto sugiere que para que el esquema *closed-loop* sea capaz de evaluar la mejora de una variedad de síntomas motores será necesario contar con una serie de biomarcadores, en vez de uno solo.

Es importante mencionar que la aplicación simultánea de la medicación farmacológica y la terapia DBS es un aspecto a tener en cuenta a futuro. La medicación y la terapia DBS pueden afectar las actividades neuronales y cambiar la amplitud de los biomarcadores registrados; sin embargo, la interacción entre ambas no es clara. Por ejemplo, la actividad β se suprime con el tratamiento con levodopa en pacientes parkinsonianos sin terapia DBS [280] y se ha demostrado que DBS puede suprimirla en el mismo estado sin medicación [208]. Sin embargo, los patrones de las oscilaciones β después de DBS, difieren de aquellos después de la medicación [281]. La intervención simultánea podría tener efectos importantes sobre la magnitud de los biomarcadores de interés medidos. Conocer la interacción entre los mecanismos DBS, mecanismos farmacológicos y la dinámica de la red podría ser de utilidad en casos donde la enfermedad ha avanzado. Se ha realizado muy poco trabajo para demostrar una correlación entre un biomarcador particular y la gravedad de la enfermedad a lo largo del tiempo [3]. Si la correlación es opuesta, este factor podría plantear un problema para el uso de biomarcadores en el ciclo de retroalimentación. Esta situación refuerza el uso de una combinación de biomarcadores [70].

La teoría del aprendizaje por refuerzo proporciona una explicación normativa de cómo los agentes pueden optimizar su control de un entorno [282]. Es decir, considera tareas en las que el agente interactúa con un entorno a través de una secuencia de observaciones, acciones y recompensas. El objetivo del agente es seleccionar acciones de una manera que maximice la recompensa acumulativa futura. En situaciones que se aproximan a la complejidad del mundo real, los agentes deben derivar representaciones eficientes del entorno a partir de entradas de alta dimensión y utilizarlas para generalizar la experiencia pasada a situaciones nuevas. El desarrollo del aprendizaje por refuerzo ha logrado éxitos en una variedad de dominios [258–263] y su aplicabilidad se está extendiendo a dominios con espacios de estados y acciones de alta dimensión. Los avances de redes neuronales profundas [283] permitieron desarrollar agentes artificiales que pueden aprender políticas óptima exitosamente.

En este capítulo, se presentó un esquema de neuromodulación adaptativa basado

en la teoría del aprendizaje por refuerzo vía redes neuronales profundas. Se exploró el desempeño del agente/controlador en un dominio simulado de la red de ganglios basales (red BGTC). El agente DQN es capaz de distinguir estados dinámicos del modelo para la determinación de amplitud de estimulación óptima. Durante el aprendizaje, el agente solo recibe un conjunto de señales generadas por el modelo y considera los biomarcadores de acoplamiento inter-frecuencia (estimador PLV) y potencia en la banda β asociados. Uno desea que las redes neuronales artificiales aprendan conceptos directamente de datos sensoriales en bruto; en este caso, la red DQN utiliza capas de nodos para construir progresivamente representaciones más abstractas de las señales y determinar la amplitud óptima.

Note que el algoritmo utilizado es libre de modelo, i.e., la elección de la política óptima se resuelve usando directamente las observaciones del ambiente (red BGTC), sin explicitar la dinámica de la misma ($P(s'|s, a)$). El esquema utiliza el mínimo conocimiento previo del sistema: las entradas son señales electrofisiológicas y la función de recompensa puede ser modificada pero que contempla las características esenciales de los biomarcadores y las acciones. Además, dado que es un algoritmo derivado del Q-learning, es *off-policy*, i.e., la política de comportamiento y de actualización implementadas son distintas. Por un lado, la política de comportamiento es ϵ -greedy (ver línea 11 del Algoritmo 1), mientras que la de actualización es codiciosa (ver Ec. 6.12 y línea 18 del Algoritmo 1).

La extensión del algoritmo Q-learning a espacios de estados infinitos usando parametrizaciones de la función Q necesita tener en cuenta algunos aspectos para evitar inestabilidades y divergencias. Por un lado, la repetición de experiencias permite que el aprendizaje se base en el promedio de estados previos, evitando oscilaciones en los parámetros. Esto se implementó con una memoria de la cual se extraen aleatoriamente experiencias anteriores (ver líneas 2, 16 y 17 del Algoritmo 1). Dado el tamaño finito de memoria, las transiciones más antiguas son reemplazadas por las recientes cuando es necesario. Este enfoque da igual importancia a todas las transiciones de la memoria, lo cual puede ser modificado en estrategias más sofisticadas midiendo el nivel de información de la experiencia [284]. Por otro lado, usar un aproximador para representar la función Q correlaciona los objetivos (ver \hat{y} en la Ec. 6.17). Considera una función objetivo Q , permite reducir dichas correlaciones. En [267] se discute el impacto positivo de ambas estrategias (repetición de memoria y la función objetivo Q) sobre el rendimiento final y estabilidad del algoritmo. Un punto débil sobre cualquier método de RL con aproximadores no-lineales es que no existen fundamentos teóricos que aseguren la convergencia. Hoy en día, es un área de interés y de trabajo a futuro en RL.

No se realizó una optimización del entrenamiento respecto a los valores de los hiperparámetros (e.g., número de pasos por episodio, tamaño de minibatch, ϵ , N_c) y se mantuvieron fijos durante el entrenamiento en otras situaciones. Una opción para la

optimización respecto a ellos es la utilización de algoritmos genéticos [285].

El aprendizaje por refuerzo enmarca el aprendizaje de políticas óptimas mediante la optimización de una función de recompensa. Las funciones de recompensa tienen contenido “normativo”, que estipula lo que se desea que el agente logre. En cierto sentido, esto equivale a transferir la responsabilidad del maestro/crítico a la función de recompensa. Sin embargo, el resultado es lo que la recompensa incentiva, no lo que pretende (esto se conoce como *efecto cobra* en la literatura).

El problema del diseño de una función de recompensa no es trivial, es tanto un arte como una ciencia pues determina las decisiones que el agente finalmente aprende a tomar en diferentes escenarios [286]. Un cambio en la función de recompensa formulada puede forzar un comportamiento distinto para el agente. Por lo tanto, la función debe plantearse considerando el comportamiento previsto y el objetivo del agente. Antes de comenzar un entrenamiento de larga duración, es una parte importante del diseño comprender cuáles son los efectos de la función de recompensa y asegurarse que esté haciendo lo que se pretendía. El desarrollo de herramientas que permitan verificar esto, ahorra una cantidad excesiva de tiempo. En este sentido, los resultados de los capítulos 3 y 5, sobre biomarcadores de la enfermedad de Parkinson y mecanismos del DBS en la dinámica de la red BGTC, fueron fundamentales y relevantes para la proponer la función de recompensa.

Por otro lado, la representación matemática de diferentes tipos de recompensas recae principalmente en la investigación centrada en el dominio que entra en juego (i.e., dinámica de la red BGTC bajo estimulación eléctrica). A pesar de que no hay restricciones absolutas sobre esto, si la función de recompensa se “comporta mejor”, el agente aprenderá mejor; lo cual significa aumento en la velocidad de convergencia y evitar mínimos locales. Estos aspectos de la función de recompensa implican que ella determina la dureza del problema. La idea de una función mejor comportada dependerá de la naturaleza de los espacios de estados y acciones (cardinalidad, topología, estructura). Para el caso de espacios continuos que preserven la estructura de \mathbb{R}^n , el buen comportamiento está asociado a la continuidad y diferenciabilidad de la función. En particular, la propuesta de la Ec. 6.25 es una composición entre una función exponencial y una combinación lineal de la amplitud a (acción) y los biomarcadores κ_i sobre el espacio de estados. Si bien no se presenta una demostración formal y general que muestre que las funciones $\kappa_i(s)$ son continuas y/o diferenciables sobre \mathcal{S} ; intuitivamente, dado que las operaciones involucradas en el cálculo son transformadas de Fourier y Hilbert es esperable que al menos sean continuas en \mathcal{S} .

En el caso general, las recompensas pueden ser dispersas o no y sin restricciones de signo, ni de acotación. Tras definir una idea de recompensa, la forma de estructurarla numéricamente marca una gran diferencia. Por ejemplo, la utilización de recompensa dispersas, generalmente, induce al “problema de la meseta” durante la fase de entrena-

miento debido a la rara vez que se producen recompensas. Por otro lado, existe una distinción importante entre recompensas positivas y negativas. En el caso de recompensas positivas, el sistema querrá acumular tanto como sea posible y puede conducir a un comportamiento interesante. En contraste, las recompensas negativas incentivan a no repetir acciones para evitar pérdidas constantes en el entrenamiento. Finalmente, usar recompensas acotadas favorece al cómputo y a evitar divergencias en los cálculos. Siguiendo estas observaciones, la Ec. 6.25 es un caso de recompensa no dispersa, positiva y acotada ($r \in (0, 1]$).

En el contexto de RL, la mayoría de los sistemas tienen costos multidimensionales que deben minimizarse. Es decir, que existen varias métricas que un agente debe optimizar ó mantener simultáneamente. Por lo tanto, gran parte del trabajo en la implementación de RL en sistemas reales consiste en formular una función de recompensa multi-objetivo [287]. Debido a que la función de recompensa global generalmente es un equilibrio de múltiples objetivos secundarios (e.g., reducir los biomarcadores y reducir el uso de energía), una evaluación adecuada debe separar explícitamente los componentes individuales de la función de recompensa para comprender mejor las compensaciones de la política. Además, puede desearse que la política funcione bien para todas las instancias de tareas y no solo en promedio. En esta línea, la Ec. 6.25 unifica los objetivos de disminución de biomarcadores y de consumo de energía (amplitud de estimulación) considerando una combinación lineal de ellos. Este enfoque permite extender la función de recompensa a N biomarcadores, aspecto que es relevante para cualquier esquema de *closed-loop* DBS. Esta estructura contempla la situación de intermitencia de biomarcadores; por ejemplo, cuando la potencia de la banda β se suprime por movimiento [279].

Cuando el número de biomarcadores es pequeño, no hay problema de tener funciones de recompensas que los combinen (linealmente o no). A medida que el número de objetivos (e.g., biomarcadores, energía, frecuencia, amplitud) aumenta, es importante identificar los diferentes objetivos individualmente al evaluar una política. De esta manera, las partes interesadas pueden comprender las diferentes compensaciones que está haciendo la política y elegir qué compromisos consideran mejor. Una opción es recurrir a técnicas como redes conceptuales en lugar de simplemente hacer funciones de recompensa cada vez más complejas. Otra opción es no resumir en un solo escalar la recompensa, sino en un vector con componentes asociadas a cada objetivo. Esto es la base de los procesos markovianos de decisión multi-objetivos (MOMDP) [288]. Finalmente, cabe mencionar que existe un camino para inferir la mejor función de recompensa denominado “aprendizaje por refuerzo inverso” [289], el cual devuelve una función de recompensa que reproduciría los comportamientos observados. Todos los desafíos sobre la función de recompensa mencionados anteriormente están centrados en el dominio a estudiar (i.e., la dinámica de BGTC bajo estimulación eléctrica) y sus

soluciones depende de las investigaciones respectivas que se realizan en cada dominio.

Los algoritmos tradicionales de aprendizaje por refuerzo se enfocaron en la resolución de MDP con espacios de estados \mathcal{S} y acciones finitos \mathcal{A} (y en la práctica, $|\mathcal{S}|, |\mathcal{A}| \sim 10$). Sin embargo, la mayoría de los problemas del mundo real los estados y las acciones son continuas. El algoritmo *Deep Q-Learning* es un caso donde el espacio de estados es continuo mientras que hay una cantidad finita de acciones. En el contexto de *closed-loop* DBS, los estados representan señales electrofisiológicas mientras que las acciones son combinaciones de parámetros de estimulación (i.e., amplitud, frecuencia, ancho de pulso). En los resultados presentados, se consideró el caso particular donde la frecuencia y el ancho de pulso están fijos y hay una cantidad finita de posibles amplitudes (20 valores equidistantes en el intervalo $[0,10]$). Para una implementación real del esquema *closed-loop* es necesario analizar métodos que encuentre políticas óptimas en ambos dominios \mathcal{S}, \mathcal{A} continuos. Encontrar eficientemente políticas óptimas en situaciones con dominios grandes es uno de los problemas más difíciles en el aprendizaje automático; por lo cual es un área que se encuentra en desarrollo constante por sus implicaciones.

Q-Learning encaja en la categoría de los algoritmos RL denominada *métodos tipo crítico*. En estos métodos, las muestras de experiencia se usan para actualizar una función de valor de estado $V(s)$ o de estado-acción $Q(s, a)$ ó ambas (Wiering y van Hasselt, 2009), que da una aproximación de la política actual u óptima. Por ejemplo, en *Q-learning* (Ec. 6.12) se obtiene una estimación de Q^* resolviendo la Ecuación de Optimalidad de Bellman (Ec. 6.9) y en base a esto, propone $\pi^*(s) = \arg \max_a Q^*(s, a)$. Sin embargo, si el espacio de acción es continuo, encontrar la acción que maximiza $Q^*(s, a)$ para cada estado puede ser no trivial y llevar demasiado tiempo. Por lo tanto, en casos de espacios de acciones continuos es beneficioso proponer una estimación explícita de la política.

Los *métodos tipo actor* consisten en una parametrización directa de la política e intentan actualizarla para converger a la política óptima [290]. Existen algoritmos tipo *actor-crítico* que utilizan tanto una expresión de la política como una función de valor [257, 290]. Si bien, los métodos tipo actor tienen mejores garantías de convergencia en problemas completamente continuos, suelen ser ineficientes pues no explotan la estructura de Markov del MDP. Actualmente, hay interés en los métodos actor-crítico por su potencial y versatilidad, aunque la dificultad de implementación, entrenamiento y análisis en ellos crece. Finalmente, cabe recalcar que hay menos garantías generales de convergencia en los MDP continuos que en los finitos. En general, los métodos de RL actuales son heurísticos y la comunidad está trabajando para completar la brecha teórica [256].

Cabe mencionar que aunque los dispositivos *closed-loop* DBS tienen un algoritmo de control encargado de modificar automáticamente los parámetros de estimulación de

acuerdo con el estado cerebral del paciente, pueden requerir evaluaciones regulares de los efectos secundarios. En ciertos casos, podría ser necesaria, una reprogramación del algoritmo de control para minimizar los efectos adversos. Claramente, el desarrollo de un algoritmo de control óptimo y/o la detección de un biomarcador óptimo individualizado para cada paciente es un desafío que puede llevar bastante tiempo.

Capítulo 7

Inferencia Bayesiana Dinámica

“Según el teorema de Bayes, ninguna teoría es perfecta...”

— Nate Silver

El aprendizaje por refuerzo (RL) es un paradigma del aprendizaje automático (ML) que consiste en un conjunto amplio de potentes algoritmos contemporáneos [267, 291, 292]. Si bien existe un importante avance en métodos efectivos para un conjunto de ambientes simulados [267, 291, 293, 294], en problemas del mundo real ha sido más lento [287]. Para varios sistemas, el aprendizaje de la interacción agente-ambiente *online* puede requerir demasiados recursos computacionales (e.g., tiempo, memoria, número de cálculos). Además, RL se basa en un proceso de prueba y error, en el que se prueban diferentes combinaciones de acciones para encontrar la secuencia de acción que produce la mayor recompensa total. Esto plantea un desafío fundamental respecto a la seguridad. En un problema de entorno real (no simulado), el agente no puede simplemente intentar acciones al azar, pues esto podría tener consecuencias severas (e.g. daños en el equipo, sobreestimulación). Para aprender, el agente debe probar acciones que no ha hecho antes, pero al mismo tiempo debe ser cuidadoso con sus intentos dado que las acciones tienen consecuencias reales.

Por otro lado, para evaluar la efectividad de un dispositivo *closed-loop* DBS (al igual que cualquier terapia), es necesario una validación *in-vivo*. Esto refleja una importante brecha entre cualquier propuesta teórica de esquema *closed-loop* y su validación experimental. En este capítulo, se discute una alternativa para reducir tal brecha con un enfoque que se basa en obtener información de señales experimentales obtenidas de forma *offline* y evaluar el esquema *closed-loop* de forma *online* pero en un ambiente simulado. Como se describirá más adelante, esta evaluación intermedia no es exclusiva a un algoritmo o controlador del esquema *closed-loop*; tampoco se reduce al contexto de la enfermedad de Parkinson. Esta estrategia se basa en técnicas de modelización de datos experimentales y será útil como paso previo al diseño e implementación de una validación experimental. Sin embargo, cabe resaltar que los resultados mostrados son

muy preliminares y deben considerarse como paso inicial de esta línea.

Usualmente, para interpretar cuantitativamente, predecir o controlar fenómenos complejos es necesario relacionar observaciones con un modelo matemático del fenómeno. En un gran número de casos, este modelo es un sistema dinámico multidimensional, no lineal y estocástico, del cual solo algunas variables pueden ser medidas y están propensas al ruido de observación, mientras que otras son ocultas. Una modelización exitosa facilita el diagnóstico de fallas, el pronóstico de condiciones futuras, entre otros aspectos [295]. El problema de determinar modelos dinámicos cuyas trayectorias describan un conjunto de series temporales observadas es uno de lo más interesantes y desafiantes en un amplia variedad de campos y disciplinas. Algunos ejemplos van desde modelos de reactores [295], semiconductores lasers [296], sistemas acoplados de materia-radiación en astrofísica [297] a modelos en fisiología [298] y neurociencia [138]. En las últimas décadas, la comunidad científica ha centrado su atención al problema de reconstrucción de modelos [299, 300]. Sin embargo, la principal dificultad es la imposibilidad de derivar un modelo de primeros principios ó considerar una enorme variedad de posibles modelos paramétricos. Por otro lado, a veces, los datos experimentales pueden estar extremadamente sesgados debido a la compleja interacción entre el ruido y los términos no lineales, lo que hace que sea muy difícil extraer las características ocultas de los datos [301].

Inferencia Dinámica Bayesiana (DBI: *Dynamical Bayesian Inference*) es un enfoque que resuelve el problema de reconstrucción usando un enfoque de integrales de camino en dinámicas estocásticas [302–304]. Smelyansky et al. [305] muestra que dada las mediciones, la trayectoria del sistema puede ser obtenida como la minimización de una acción mecánica de un cierto sistema hamiltoniano auxiliar bajo condiciones de contorno definidas. La dependencia de la acción mínima en los parámetros del modelo determina la distribución estadística en el espacio de modelos consistente con las mediciones. En este último capítulo, se aplica este enfoque para reconstruir la dinámica neuronal a partir de las mediciones electrofisiológicas de ratones lesionados con 6-OHDA (modelo animal de la PD).

7.1. Elementos de DBI

Considere una situación experimental donde se observa series temporales \mathbf{y} de L_m variables cada una. Se denota $\mathcal{Y} = \{\mathbf{y}(t_n = nh) | n = 0, \dots, N-1\}$ al conjunto de mediciones con $T = (N-1)h$. Las señales observadas son resultado de la dinámica de un sistema y un proceso de medición. Generalmente, las ecuaciones dinámicas y de medición utilizadas para modelos no lineales en presencia de perturbaciones estocásticas son de la forma [305]

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}} &= K(\mathbf{x}; c) + D^{\frac{1}{2}}\xi \\ \mathbf{y} &= g(\mathbf{x}; b) + M^{\frac{1}{2}}\eta \end{cases} \quad (7.1)$$

Por una parte, el modelo dinámico de ciertas variables $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^L$ del sistema consiste en una ecuación diferencial de primer orden estocástica donde la función $K : \mathbb{R}^L \rightarrow \mathbb{R}^L$ representa la ley de evolución determinista. Por otro lado, el esquema de medición es una transformación $g : \mathbb{R}^L \rightarrow \mathbb{R}^{L_m}$ desde las variables ocultas \mathbf{x} a las observables \mathbf{y} .

En ambos pasos, hay una componente estocástica $\xi \in \mathbb{R}^L$ (ruido intrínseco) y $\eta \in \mathbb{R}^{L_m}$ (ruido externo). Ambos ruidos son gaussiano blanco normalizados e independientes y sus niveles están dados por las matrices $D \in \mathbb{R}^{L \times L}$, $M \in \mathbb{R}^{L_m \times L_m}$, respectivamente.

Las funciones K y g generalmente depende de parámetros propios del modelo dinámico (c) y de la medición (b). De ahora en adelante, se denota $\mathcal{M} = \{c, D, b, M\}$ al conjunto de parámetros. El objetivo es a partir de un conjunto de mediciones \mathcal{Y} inferir el modelo dinámico y de observación \mathcal{M} subyacente. Del Teorema de Bayes, es posible calcular la probabilidad

$$\underbrace{P(\mathbf{x}, \mathcal{M}|\mathcal{Y})}_{\text{posterior}} \propto \underbrace{P(\mathcal{Y}|\mathbf{x}, \mathcal{M})}_{\text{medicion}} \underbrace{P(\mathbf{x}|\mathcal{M})}_{\text{dinamica}} \underbrace{P(\mathcal{M})}_{\text{prior}}. \quad (7.2)$$

Note que la Ec. del proceso de medición (7.1) representa un cambio de variable $\eta \mapsto \mathbf{y}$ y permite calcular

$$P(\mathcal{Y}|\mathbf{x}, \mathcal{M}) = P(\mathcal{Y}|\mathbf{x}, b, M) \propto |M|^{-\frac{T}{2h}} \exp \left[-\frac{1}{2h} \int_0^T dt (\mathbf{y} - g)^T M^{-1} (\mathbf{y} - g) \right], \quad (7.3)$$

donde se compactó la notación $g = g(\mathbf{x}(t); b)$.

Por otro lado, es posible mostrar que de la Ec. de la dinámica (7.1) se obtiene

$$P(\mathbf{x}|\mathcal{M}) = P(\mathbf{x}|c, D) \propto |D|^{-\frac{T}{2h}} \exp \left[-\frac{1}{2} \int_0^T dt \nabla \cdot K + (\dot{\mathbf{x}} - K)^T D^{-1} (\dot{\mathbf{x}} - K) \right], \quad (7.4)$$

donde se compactó la notación $K = K(\mathbf{x}(t); c)$

Finalmente, la función $P(\mathcal{M})$ representa una distribución sobre los posibles dominios para el conjunto de parámetros \mathcal{M} ; la cual se asumirá uniforme, por el momento. En tal caso, usando las ecuaciones anteriores

$$\begin{aligned} P(\mathbf{x}, \mathcal{M}|\mathcal{Y}) &\propto \exp(-S(\mathbf{x}, \mathcal{M}|\mathcal{Y})) \\ S(\mathbf{x}, \mathcal{M}|\mathcal{Y}) &= \frac{1}{2} \int_0^T dt \frac{1}{h} (\mathbf{y} - g)^T M^{-1} (\mathbf{y} - g) + \nabla \cdot K + (\dot{\mathbf{x}} - K)^T D^{-1} (\dot{\mathbf{x}} - K) \\ &\quad + \frac{T}{2h} \log(|D||M|). \end{aligned} \quad (7.5)$$

El método de máxima verosimilitud (MLE: *Maximum Likelihood Estimation*) permite estimar los parámetros del modelo \mathcal{M} . La estimación se plantea bajo las condiciones

$$\frac{\delta S}{\delta \mathbf{x}(t)} = 0, \quad \frac{\partial S}{\partial c} = 0, \quad \frac{\partial S}{\partial D} = 0, \quad \frac{\partial S}{\partial b} = 0, \quad \frac{\partial S}{\partial M} = 0 \quad (7.6)$$

junto a la simetría de las matrices D y M .

En las siguientes secciones se analizan que implicancias tiene cada condición y como plantear el algoritmo de DBI.

7.1.1. Estimación de la dinámica

Considere las condiciones relacionada con los parámetros c y M . Primero, note que la ecuación $\frac{\partial S}{\partial D} = 0$ es equivalente a $\frac{\partial S}{\partial D^{-1}} = 0$ y por tanto,

$$0 = \frac{\partial}{\partial D^{-1}} \left\{ \frac{1}{2} \int_0^T dt (\dot{\mathbf{x}} - K)^T D^{-1} (\dot{\mathbf{x}} - K) - \frac{T}{2h} \log(|D^{-1}|) \right\} \quad (7.7)$$

$$\frac{T}{2h} D^T = \frac{1}{2} \int_0^T dt (\dot{\mathbf{x}} - K)(\dot{\mathbf{x}} - K)^T. \quad (7.8)$$

Usando la condición de simetría, resulta que la estimación MLE de D es

$$D = \frac{h}{T} \int_0^T dt (\dot{\mathbf{x}} - K)(\dot{\mathbf{x}} - K)^T \approx \frac{h}{N} \sum_n (\dot{\mathbf{x}} - K)(\dot{\mathbf{x}} - K)^T \Big|_{t_n}. \quad (7.9)$$

Por otro lado, para calcular el estimador de c nos centraremos en un caso particular del problema. Considere que la función K se puede expandir de la forma

$$K_i(\mathbf{x}; c) = \sum_{b=1}^{L_b} c_{ib} \phi_b(\mathbf{x}), \quad i = 1, \dots, L \quad (7.10)$$

donde $\{\phi_b : \mathbb{R}^L \rightarrow \mathbb{R}\}$ es un conjunto de funciones denominado *bases*. Luego, resolver $\frac{\partial S}{\partial c} = 0$ es equivalente a resolver el sistema $\frac{\partial S}{\partial c_{ib}} = 0$ con $i = 1, \dots, L$ y $b = 1, \dots, L_b$.

Para i y b fijos, la ecuación $\frac{\partial S}{\partial c_{ib}} = 0$ implica

$$\int_0^T dt \left[(D^{-1} \dot{\mathbf{x}})_i \phi_b - \frac{1}{2} \frac{\partial \phi_b}{\partial x_i} \right] = \sum_{j=1}^L \sum_{p=1}^{L_b} D_{ij}^{-1} c_{jp} \int_0^T dt \phi_p \phi_b \quad (7.11)$$

donde se compacta la notación $\phi_b = \phi_b(\mathbf{x}(t))$.

Sea la matriz Φ tal que $(\Phi)_{pb} = \int_0^T dt \phi_p \phi_b$. El sistema (7.11) en notación matricial

es

$$(D^{-1} \otimes \Phi) \begin{bmatrix} c_{11} \\ \dots \\ c_{1L_b} \\ \dots \\ c_{L1} \\ \dots \\ c_{L,L_b} \end{bmatrix} = \int_0^T dt \begin{bmatrix} (D^{-1}\dot{\mathbf{x}})_1 \phi - \frac{1}{2} \frac{\partial \phi}{\partial x_1} \\ (D^{-1}\dot{\mathbf{x}})_2 \phi - \frac{1}{2} \frac{\partial \phi}{\partial x_2} \\ \dots \\ (D^{-1}\dot{\mathbf{x}})_L \phi - \frac{1}{2} \frac{\partial \phi}{\partial x_L} \end{bmatrix}$$

donde se entiende ϕ como el vector columna de componentes ϕ_b . De ahora en adelante, se entenderá al parámetro c como un vector de $L.L_b$ componentes y ordenado como se explicita en la ecuación de arriba. Además, se denota $\Theta = D^{-1} \otimes \Phi$ y R al término de la derecha en la ecuación. Ambas variables (Θ y R) se pueden calcular discretizando el tiempo (i.e., $\int_0^T dt \sim h \cdot \sum_n$). Finalmente, el estimador MLE de c resulta

$$c = \Theta^{-1} R. \quad (7.12)$$

Cabe aclarar que como consecuencia de la discretización, se considerará $\dot{\mathbf{x}}(t_n) \approx \frac{\mathbf{x}(t_{n+1}) - \mathbf{x}(t_n)}{h}$ y $\phi_b(\mathbf{x}(t_n)) \approx \phi_b(\frac{\mathbf{x}(t_{n+1}) + \mathbf{x}(t_n)}{2})$.

Suponga que se conoce la trayectoria $\{\mathbf{x}(t_n)\}$ y que c tienen una distribución *prior* de la forma $\mathcal{N}(c_{prior}, \Theta_{prior}^{-1})$. El algoritmo 2 muestra el proceso de estimación de máximo a posteriori (MAP: *Maximum a posteriori*) de los parámetros dinámicos c y D .

Algorithm 2 DBI-I: Estimación de los parámetros D y c

```

1: procedure DBI-I( $\mathbf{x}, c_{prior}, \Theta_{prior}$ )
2:    $c \leftarrow c_{prior}$ 
3:   for  $i = 1, \dots, \text{MaxLoop}$  do
4:     Calcular el estimador  $D$  usando  $c$  (Ec. 7.9).
5:     Calcular  $\Theta$  y  $R$ .
6:     Calcular la matriz  $\Theta_{post} = \Theta_{prior} + \Theta$ .
7:     Calcular el vector  $R' = \Theta_{prior} c + R$ .
8:      $c \leftarrow \Theta_{post}^{-1} R'$ 
9:     if  $\|c - c_{prior}\| < \epsilon$  then
10:      Return  $c, \Theta_{post}, D$ 
11:   else
12:      $c_{prior} \leftarrow c$ 

```

7.1.2. Estimación del proceso de medición

De una forma similar al cálculo del estimador de la matriz D , es posible hallar el estimador de la matriz M mediante la ecuación

$$M = \frac{1}{T} \int_0^T dt (\mathbf{y} - g)(\mathbf{y} - g)^T \approx \frac{1}{N} \sum_n (\mathbf{y} - g)(\mathbf{y} - g)^T|_{t_n} \quad (7.13)$$

Un caso particular de los procesos de medición es aquel donde las variables son combinaciones lineales de las ocultas; i.e.,

$$g_i(\mathbf{x}; b) = \sum_{l=1}^L b_{il} x_l. \quad (7.14)$$

Sea la matriz \mathbf{C}_X tal que $(\mathbf{C}_X)_{pl} = \int_0^T dt x_p x_l$. La ecuación $\frac{\partial S}{\partial b} = 0$ en notación matricial es

$$(M^{-1} \otimes \mathbf{C}_X) \begin{bmatrix} b_{11} \\ \dots \\ b_{1L} \\ \dots \\ b_{L_m,1} \\ \dots \\ b_{L_m,L} \end{bmatrix} = \frac{1}{h} \int_0^T dt \begin{bmatrix} (M^{-1}\mathbf{y})_1 \mathbf{x} \\ (M^{-1}\mathbf{y})_2 \mathbf{x} \\ \dots \\ (M^{-1}\mathbf{y})_{L_m} \mathbf{x} \end{bmatrix}.$$

De ahora en adelante, se entenderá al parámetro b como un vector de $L_m L$ componentes y ordenado como se explicita en la ecuación de arriba. Además, se denota $\Xi = M^{-1} \otimes \mathbf{C}_X$ y Z al vector del término derecho de la ecuación.

Similarmente a lo expuesto en la sección anterior, el estimador MLE de b resulta

$$b = \Xi^{-1} Z. \quad (7.15)$$

Suponga que además de las observaciones $\{\mathbf{y}(t_n)\}$, se conoce la trayectoria de las variables ocultas $\{\mathbf{x}(t_n)\}$. Por otro lado, considere que b tienen una distribución *prior* de la forma $\mathcal{N}(b_{prior}, \Xi_{prior}^{-1})$. El problema de estimación MAP de los parámetros de observación b y M es un problema de regresión lineal cuyo proceso se muestra en el algoritmo 3.

7.1.3. Estimación de la trayectoria de variables ocultas

La ecuación $\frac{\delta S}{\delta \mathbf{x}(t)} = 0$ en la versión de tiempo discreto es $\nabla_{\mathbf{x}(t_n)} S = 0, \forall n$. Esto corresponde a un problema de optimización de una función real de $L \times N$ variables. Existen varios métodos para la optimización de funciones multivariantes de alta dimen-

Algorithm 3 DBI-II: Estimación de los parámetros M y b

```

1: procedure DBI-II( $\mathbf{y}, \mathbf{x}, b_{prior}, \Xi_{prior}$ )
2:    $b \leftarrow b_{prior}$ 
3:   for  $i = 1, \dots, \text{MaxLoop}$  do
4:     Calcular el estimador  $M$  usando  $b$  (Ec. 7.9).
5:     Calcular  $\Xi$  y  $Z$ .
6:     Calcular la matriz  $\Xi_{post} = \Xi_{prior} + \Xi$ .
7:     Calcular el vector  $Z' = \Xi_{prior}b + Z$ .
8:      $b \leftarrow \Xi_{post}^{-1}Z'$ 
9:     if  $\|b - b_{prior}\| < \epsilon$  then
10:       Return  $b, \Xi_{post}, M$ 
11:     else
12:        $b_{prior} \leftarrow b$ 

```

sión tal como Gradiente Conjugado Newton. Otra opción es recurrir a herramientas que se basan en que dado $S(\mathbf{x}, \mathcal{M}|\mathcal{Y}) = \int_0^T dt \mathcal{L}_{\mathcal{Y}}(\mathbf{x}, \dot{\mathbf{x}})$, la condición $\frac{\delta S}{\delta \mathbf{x}(t)} = 0$ es equivalente a la solución del problema mecánico con Hamiltoniano $H(\mathbf{x}, \mathbf{p}) = \mathbf{p}^T \dot{\mathbf{x}} - \mathcal{L}_{\mathcal{Y}}$ donde

$$\mathbf{p} = \frac{\partial \mathcal{L}_{\mathcal{Y}}}{\partial \dot{\mathbf{x}}} = D^{-1}(\dot{\mathbf{x}} - K). \quad (7.16)$$

Luego, las ecuaciones de Hamilton Jacobi resultan

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}} &= \frac{\partial H}{\partial \mathbf{p}} = D\mathbf{p} + K \\ \dot{\mathbf{p}} &= -\frac{\partial H}{\partial \mathbf{x}} = \nabla(\nabla \cdot K) - \frac{\partial K}{\partial \mathbf{x}}\mathbf{p} - (\mathbf{y} - g)^T M^{-1} \frac{\partial g}{\partial \mathbf{x}} \end{aligned} \quad (7.17)$$

Con este último paso, el algoritmo DBI se resumen en la Tabla 4. El código Python de este algoritmo se encuentra disponible en [Github](#).

Algorithm 4 Inferencia Bayesiana Dinámica

```

1: procedure DBI( $\mathbf{y}, b_{prior}, \Xi_{prior}, c_{prior}, \Theta_{prior}$ )
2:    $b, c \leftarrow b_{prior}, c_{prior}$ 
3:    $\Xi, \Theta \leftarrow \Xi_{prior}, \Theta_{prior}$ 
4:   Separación de  $\mathbf{y}$  en ventanas temporales.
5:   for ventana do
6:     Determinación de la trayectoria  $\mathbf{x}$  para la ventana y los parámetros  $c, b, M, D$ 
7:      $c, \Theta, D \leftarrow \text{DBI-I}(\mathbf{x}, c, D)$ 
8:      $b, \Xi, M \leftarrow \text{DBI-II}(\text{ventana}, \mathbf{x}, b, M)$ 
9:      $\Xi, \Theta \leftarrow \text{Propagación}(\Xi, \Theta)$ 

```

7.2. Aplicación de DBI en el oscilador Van der Pol

En esta sección se muestra un ejemplo del funcionamiento del algoritmo para la dinámica de un oscilador no lineal. Considere la dinámica de un oscilador de Van der Pol (ver Ec. 3.23) expresada en dos dimensiones (i.e., $\mathbf{x} = (x_1, x_2)$) $x_2 = \dot{x}_1$)

$$K(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} x_2 \\ \mu(1 - x_1^2)x_2 - \omega^2 x_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ -\omega^2 \end{bmatrix} x_1 + \begin{bmatrix} 1 \\ \mu \end{bmatrix} x_2 + \begin{bmatrix} 0 \\ -\mu \end{bmatrix} x_1^2 x_2$$

con ruido intrínseco de amplitud

$$D^{\frac{1}{2}} = \sigma \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 200 \end{bmatrix}.$$

Se generó el conjunto \mathcal{Y} de mediciones como las soluciones del sistema diferencial estocástico de Van der Pol. Note que en este contexto, se considera que las mediciones \mathbf{y} coinciden con las variables \mathbf{x} ocultas. Cada medición $\mathbf{y} = \mathbf{x} = (x_1, x_2)$ se construyó para un valor de $\sigma \in [0, 1]$ y $\mu \in [0, 4\omega]$ donde $\omega = 2\pi f$ y $f = 10$ Hz. En la Fig. 7.1 se muestran algunas mediciones en el plano (x_1, x_2) .

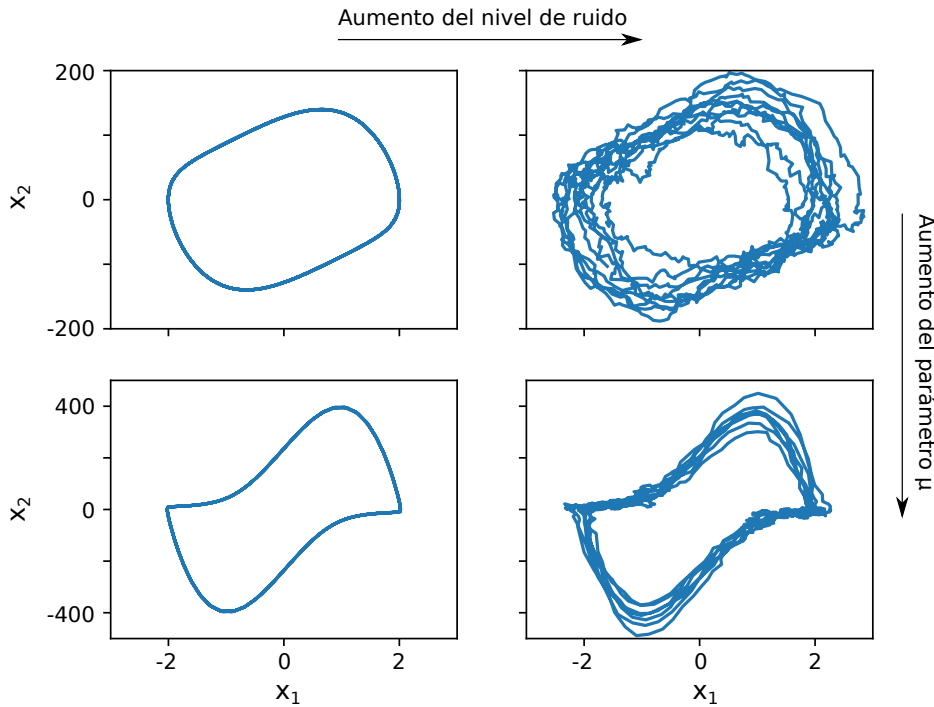


Figura 7.1: Soluciones a la ecuación de Van der Pol (Ec. 3.23) con ruido intrínseco. Para diferentes niveles de ruido y del parámetro μ se generaron las soluciones (x_1, x_2) del sistema diferencial estocástico. Se fijó la frecuencia $f = 10$ Hz.

En DBI, el usuario debe proponer un modelo mediante la elección de las funciones bases ϕ_b . Los resultados de la estimación presentados a continuación corresponden a elegir las funciones bases $\{\phi_1(\mathbf{x}) = x_1, \phi_2(\mathbf{x}) = x_2, \phi_3(\mathbf{x}) = x_1^2 x_2\}$. Utilizando el

conjunto \mathcal{Y} de mediciones construido, se aplicó el algoritmo DBI para estimar los parámetros μ y f (Fig. 7.2) y la matriz $D^{\frac{1}{2}}$ (Fig. 7.3). Además, en la Fig. 7.4 se muestra la estimación de los valores de c_{11}, c_{12}, c_{13} (ver Ec. 7.10) asociados a las bases $x_1, x_2, x_1^2 x_2$ en la primera componente de K , respectivamente. Los resultados son consistentes a los valores de parámetros impuestos inicialmente aún aumentando los niveles de ruido σ . Este comportamiento se confirmó también para otro conjunto de funciones bases más grande $\{x_1, x_2, x_1^2, x_1 x_2, x_2^2, x_1^3, x_1^2 x_2, x_1 x_2^2, x_2^3\}$ (datos no mostrados).

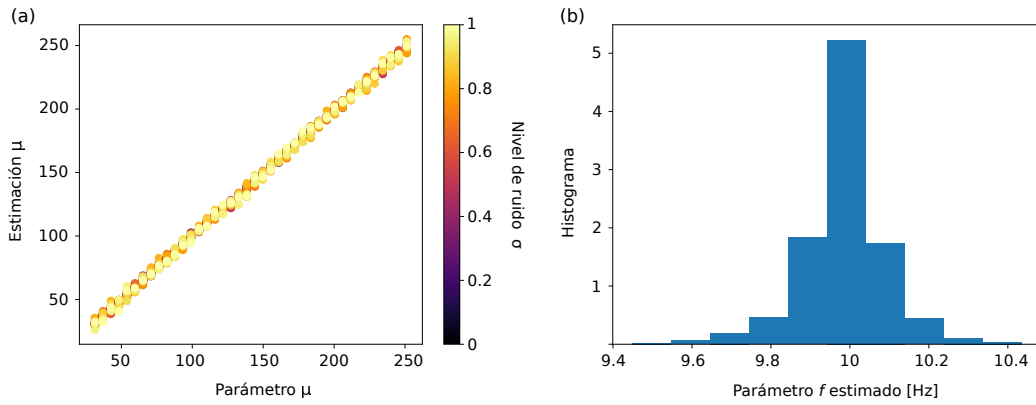


Figura 7.2: Estimación de los parámetros μ y f para el oscilador de Van der Pol. Para diferentes valores de parámetro μ (eje abscisa del cuadro (a)), nivel de ruido σ (barra de color del cuadro (a)) y frecuencia $f = 10$ Hz, se generó una medición \mathbf{x} como solución del sistema diferencial estocástico. A cada medición se le aplicó el algoritmo DBI y se pudo estimar un valor de los parámetros μ y f . (a) Valor estimado de μ vs. valor real de μ para diferentes niveles de ruido σ . (b) Histograma de las estimaciones de f cuyo valor real es 10 Hz.

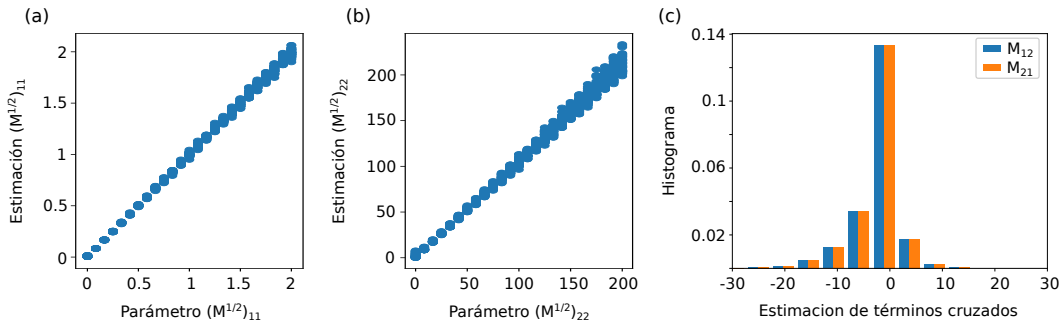


Figura 7.3: Estimación de la matriz $D^{\frac{1}{2}}$ para el oscilador de Van der Pol. Para diferentes valores de parámetro μ , nivel de ruido σ y frecuencia $f = 10$ Hz, se generó una medición \mathbf{x} como solución del sistema diferencial estocástico. A cada medición se le aplicó el algoritmo DBI y se pudo estimar la matriz $D^{\frac{1}{2}}$. (a,b) Comparación de las estimaciones de los elementos diagonales de $D^{\frac{1}{2}}$ y los valores reales impuestos. (c) Histograma de las estimaciones de los elementos no diagonales de $D^{\frac{1}{2}}$.

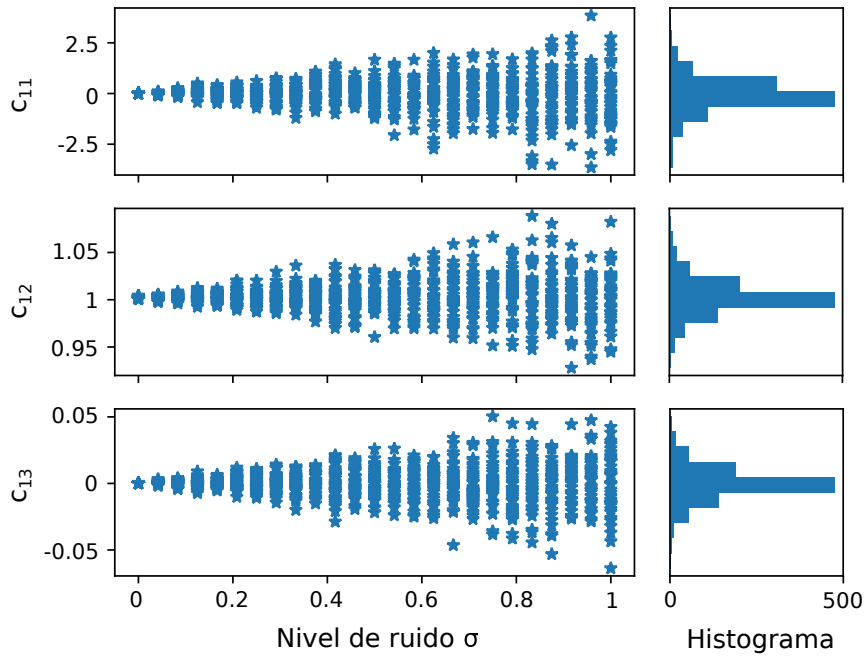


Figura 7.4: Estimaciones DBI como función del nivel de ruido. Para diferentes valores de parámetro μ , nivel de ruido σ y frecuencia $f = 10$ Hz, se generó una medición \mathbf{x} como solución del sistema diferencial estocástico. A cada medición se le aplicó el algoritmo DBI y se pudo estimar los parámetros c_{11}, c_{12}, c_{13} (ver Ec. 7.10) asociados a las bases $x_1, x_2, x_1^2 x_2$ en la primera componente de K , respectivamente. Los gráficos de puntos muestran la dependencia de la estimación respecto al nivel de ruido σ . Los histogramas se construyeron considerando todas las simulaciones.

7.3. Aplicación de DBI en señales electrofisiológicas

7.3.1. Sobre las señales

Las señales de potenciales de campo local (LFP) se adquirieron utilizando dos tipos de electrodos, con una frecuencia de muestreo de 1250 Hz. Uno de los tipos de electrodos consiste en 2 *shanks* con 16 canales en cada uno ubicados lo largo de cada *shank* (i.e., 32 canales en total). Mientras que en el otro tipo, se conforma de 8 *shanks* con 8 canales en cada uno y ubicados cercanos a la punta de cada *shank* (i.e., 64 canales en total). Un esquema de los tipos de electrodos se muestra en la Fig. F.1 del Apéndice F. El conjunto de señales fue provisto por el Laboratorio de Fisiología de Circuitos Neuronales, Facultad de Medicina - Universidad de Buenos Aires, dirigido por Gustavo Murer y donde el procedimiento de adquisición se llevo a cabo.

Los registros corresponden a mediciones en corteza de ratones control y lesionados con 6-OHDA. Con el electrodo de 32 canales se registró a lo largo de la corteza motora primaria (profundidad máxima: 1.5 mm aprox.) mientras que con el electrodo de 64 canales se registraron en tres posiciones por animal, con la intención de registrar en corteza superficial, media y profunda. Los datos a analizar son 4 registros por animal (uno lesionado y uno control), de los cuales 1 corresponde a la medición con el electrodo

de 32 canales y otros 3 al electrodo de 64 canales en tres profundidades (0.5 mm, 1 mm, 1.2 mm). Junto con la señal electrofisiológica, se adjuntó los periodos de movimiento y reposo de los animales durante la adquisición.

7.3.2. Observaciones preliminares

De todo el conjunto de señales, se identificaron los periodos de reposo de cada animal. A cada canal se le asoció un espectro de Fourier, el cual resultó del promedio de los espectros de la señal en cada periodo de reposo. Se impuso que los segmentos de señal debían ser de al menos de 3 seg de duración. En la Fig. 7.5 se muestran los espectros de Fourier asociados a cada canal (curvas azules) como promedio de los espectros en cada periodo de reposo. Además, con una curva roja se indica el espectro promedio en canales. Cada panel de la Fig. 7.5 corresponde a un estado fisiológico (Izquierda: lesión, Derecha: control) y a un registro (de arriba hacia abajo: 1-Registros obtenidos con el electrodo de 32 canales. 2,3,4-Registros obtenidos con el electrodo de 64 canales a 0.5 mm, 1 mm, 1.2 mm de profundidad, respectivamente).

De la Fig. 7.5 se observa que para los registros obtenidos con el electrodo de 32 canales (paneles superiores), el caso lesión presenta un aumento de potencia espectral en la banda de 1-10 Hz respecto al caso control. Un comportamiento similar se observa en los registros obtenidos con el electrodo de 64 canales a 0.5 mm de profundidad (ver segundo panel de arriba hacia abajo). A profundidades de 1 mm y 1.2 mm, el aumento de la potencia en la banda 1-10 Hz es menos evidente ó nulo (ver tercer y cuarto panel de arriba hacia abajo, respectivamente). Sin embargo, las firmas espectrales del caso lesión y control se distinguen, principalmente, por la formación de relieves alrededor de 2.5 Hz y 5 Hz aprox.

Considere un modelo de dos núcleos con dinámica lineal $\dot{\mathbf{x}} = G\mathbf{x} + H$ (ver Fig. 7.6a). Se aplicó el algoritmo DBI sobre las señales electrofisiológicas de la siguiente forma:

1. La señal de cada canal de los registros se filtra en la banda de frecuencia 1-10 Hz.
2. Se separa los periodos de reposo y de movimiento según la información adjunta a cada registro.
3. Se utilizan todas las combinaciones posibles de dos canales para formar la señal bidimensional $\mathbf{y}(t)$. El conjunto de todas las señales conforman \mathcal{Y}
4. Se considera que las señales en \mathcal{Y} son las variables ocultas (i.e. $\mathbf{x} = \mathbf{y}$) y se aplica el algoritmo DBI para el modelo de la Fig. 7.6a.

En los paneles (b), (c), (d) de la Fig. 7.6, se muestran los resultados del proceso DBI para las señales electrofisiológicas utilizando el modelo presentado en el panel (a).

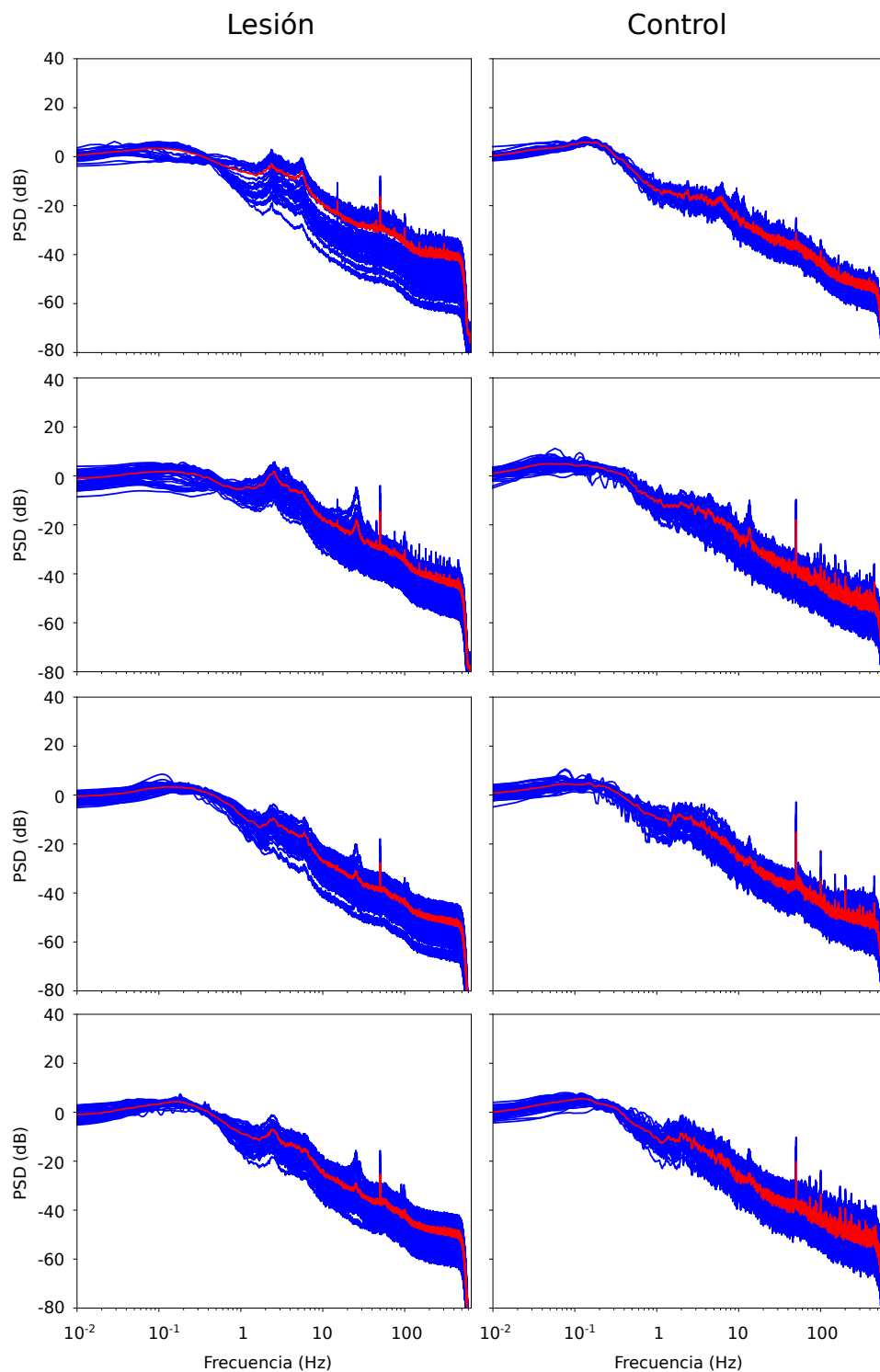


Figura 7.5: Espectro de potencia de registros electrofisiológicos en ratones. (Izquierda) Para el ratón lesionado con 6-OHDA (Derecha) Para el ratón control. (De arriba hacia abajo) 1-Registros obtenidos con el electrodo de 32 canales. 2,3,4-Registros obtenidos con el electrodo de 64 canales a 0.5 mm, 1 mm, 1.2 mm de profundidad, respectivamente.

El panel (b) muestra que las conexiones inter-nodos son antisimétricas; i.e., si una conexión es inhibitoria, la otra es excitatoria y viceversa. Esto es consistente con la forma canónica de un oscilador. Además, muestra que para el caso control (puntos azules), las

intensidades de la eficacia sináptica son menores, respecto al caso lesión (puntos rojos). Este último comportamiento se repite cuando se consideran las autointeracciones G_{11} y G_{22} (ver panel (c)). Dado que el modelo planteado es lineal, el comportamiento de la solución del sistema está dado por los autovalores de G ; más precisamente,

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{Tr}(G) \pm \sqrt{\text{Tr}(G)^2 - 4\text{Det}(G)}}{2}, \quad (7.18)$$

donde $\text{Tr}(G)$ y $\text{Det}(G)$ son la traza y determinante de G . En el panel (c) se puede observar que existe una correlación negativa entre los valores G_{11} y G_{22} . Más aún, los puntos se superponen con la recta $\text{Tr}(G) = G_{11} + G_{22} = 0$. Esto implica que los autovalores son de la forma $\lambda_{1,2} = \pm i\sqrt{\text{Det}(G)}$. Dado que para todos los puntos obtenidos, se cumple que $\text{Det}(G) > 0$, la frecuencia de oscilación es $\omega = \frac{\sqrt{\text{Det}(G)}}{2\pi}$. Esto implica que el DBI devuelve estados oscilatorios de mayor frecuencia en los casos lesión respecto a los casos control. Por otro lado, el panel (d) muestra que las entradas externas al oscilador en el caso control tienden a ser menores que en el caso lesión, lo cual implica un menor nivel de activación de los nodos.

Para cada señal \mathbf{y} , se generó una solución de la Ec. 7.1 con $K(\mathbf{x}) = G\mathbf{x} + H$ utilizando los parámetros estimados. La Fig. 7.7 muestra la comparación entre las señales \mathbf{y} (puntos negros) y la solución de la ecuación (líneas rojas y azules para el caso lesión y control, respectivamente). Para cada estado (lesión y control), se compararon dos niveles: 1) La estructura en el espacio de fase (y_1, y_2) . 2) Las componentes y_i como funciones del tiempo. En los dos estados, la solución de la ecuación estocástica se superpone con la señal en el espacio de fase. En particular, en el caso lesión se observa la formación de una elipse bastante bien definida, a diferencia del caso control. Cabe notar que la frecuencia de oscilación característica de las señales y_i es de aproximadamente 5 Hz en ambos estados (ver curvas de puntos negros). Las soluciones generadas para el caso lesión reproducen este aspecto (curvas rojas); sin embargo, para el caso control, las soluciones generadas (curvas azules) son oscilaciones con frecuencia menor a 2 Hz.

Esta discrepancia entre las señales y_i y las soluciones generadas por la Ec. 7.1 utilizando los parámetros estimados (Fig. 7.6) abre la discusión sobre dos cuestiones. La primera está asociada a la interpretación de los resultados que devuelve el proceso de DBI. Cabe recordar que DBI tiene como objetivo estimar un conjunto de parámetros \mathcal{M} y una trayectoria \mathbf{x} cuya proyección $g(\mathbf{x})$ debida a la medición se aproxime a las señales registradas \mathbf{y} . Esta búsqueda se realiza esencialmente en el espacio de fase (e.g., en este caso \mathbb{R}^2) donde las señales $\mathbf{y}(t)$ funcionan como "fuerzas de control" (ver Ec. 7.17) [305]. Esto causa que las soluciones tiendan a ir a regiones donde se acumulan puntos de la señal \mathbf{y} . Por esto, en una simple observación de los espacios de fase \mathbb{R}^2 de la Fig. 7.7, es notable ver que las soluciones generadas (curvas rojas y azules) tienden a seguir el comportamiento del conjunto de puntos formado por la señal \mathbf{y} (aún en el caso

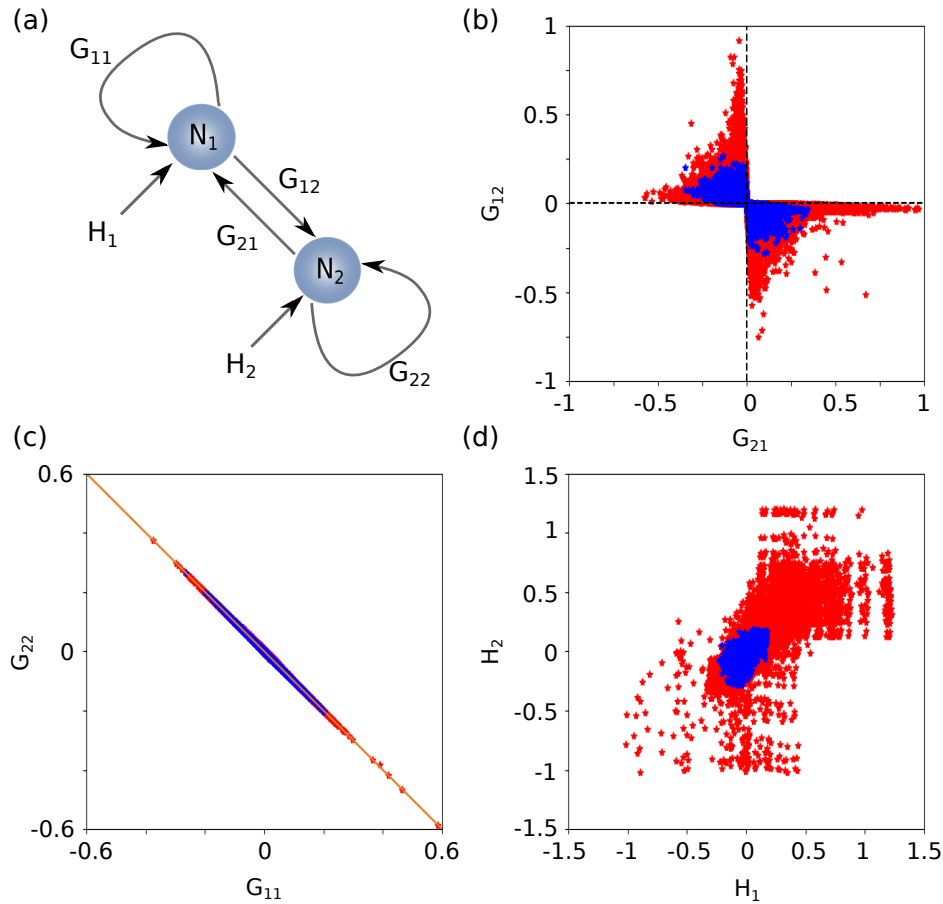


Figura 7.6: Inferencia bayesiana dinámica sobre registros electrofisiológicos en ratones. (a) Modelo dinámico propuesto. Dos núcleos interconectados que siguen la dinámica lineal $\dot{\mathbf{x}} = G\mathbf{x} + H$. (b) Estimación de los términos cruzados de la matriz G . (c) Estimación de los términos diagonales de la matriz G . (d) Estimación de las entradas externas H . En todos los gráficos, los puntos azules están asociados a casos control y los puntos rojos a casos lesión.

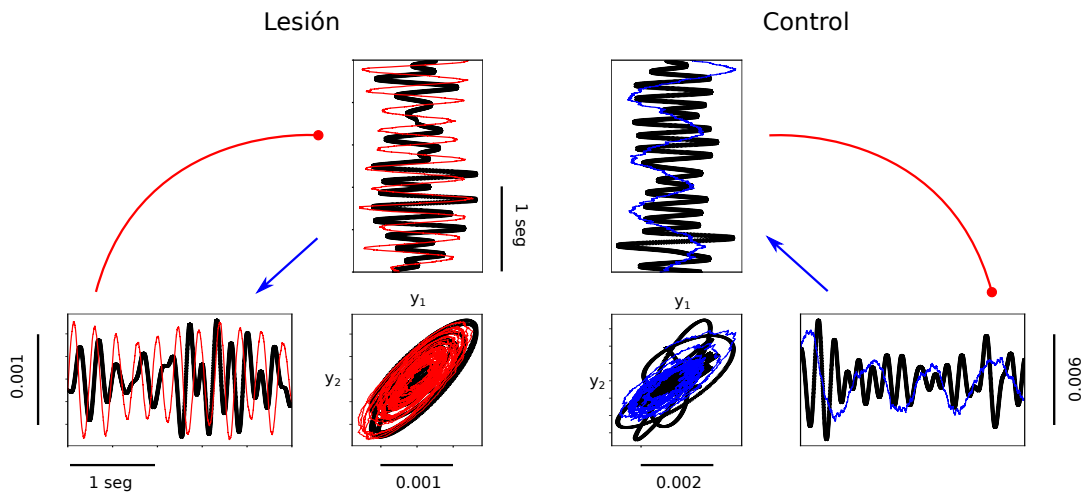


Figura 7.7: Comparación entre la señal electrofisiológica y la estimación. (Izquierda) Para el ratón lesionado con 6-OHDA (Derecha) Para el ratón control. Se compara tanto la estructura en el espacio de fase (y_1, y_2) como cada componente y_i en función del tiempo. Los puntos negros corresponden a la señal electrofisiológica registrada; mientras que las curvas rojas y azules están asociadas a las soluciones de la Ec. 7.1 para los casos lesión y control, respectivamente.

control). Sin embargo, esto no es suficiente, pues las soluciones generadas y las señales deben ser próximas en cada instante de tiempo. En el caso control, es evidente que este aspecto no se cumple (ver señales y_i como funciones del tiempo en la Fig. 7.7). La explicación más simple es que el modelo propuesto (Fig. 7.6a) no es lo suficientemente complejo para explicar dinámicas alejadas de un oscilador de dos núcleos. Note que para el caso control a diferencia del caso lesión, la señal $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^2$ se aleja de una forma circular o elíptica característica de un oscilador armónico (ver espacios de fase en la Fig. 7.7). Dado que este comportamiento se repite a lo largo de los diferentes registros, una posibilidad es que el proceso DBI esté identificando a los casos lesión como señales que pueden ser ajustadas por un oscilador de dos núcleos; mientras que para los casos control, solo esté ajustando el comportamiento de algunos máximos/mínimos locales de las oscilaciones (generando una oscilación de menor frecuencia).

La segunda cuestión a analizar y que deriva directamente de la anterior, es la evaluación del modelo. Como se mencionó en secciones anteriores, en la mayoría de las situaciones prácticas, el modelo no se conoce exactamente. Por lo tanto, la elección del modelo dinámico K y de observación g es subjetiva y depende del conocimiento previo sobre el sistema. La propuesta de la Fig. 7.6a es la forma más simple de representar la aparición de una oscilación dominante; e.g., el aumento de potencia en la banda 1-10 Hz en los casos lesión (Fig. 7.5). Sin embargo, esta simplificación solo captura oscilaciones sinusoidales y no superposición de varias frecuencias.

Si bien estos resultados son preliminares y no se abordó el problema de la identificación y evaluación de modelos cabe mencionar que existen técnicas para ello. En [305] proponen evaluar el momento \mathbf{p} (ver Ec. 7.17) como medida de la convergencia de la inferencia a la solución correcta. Más precisamente, si $|\mathbf{p}|$ es lo suficientemente pequeño (orden de las intensidades del ruido D y M), la estimación converge correctamente. En caso contrario (i.e., $|\mathbf{p}| \gg D, M$), cualquier elección de parámetros \mathcal{M} y trayectoria \mathbf{x} es pobre para capturar las propiedades del sistema observable (i.e., señal \mathbf{y}). Esto se conoce como *error de modelo*.

7.3.3. DBI como paso intermedio entre la simulación y la experimentación

Inferencia Bayesiana Dinámica (DBI) es una técnica cuyo objetivo es resolver el problema de interpretar la información contenida en un conjunto de señales observadas; i.e., invertir el proceso de medición (ver Fig. 3.1). Este enfoque tiene una amplia gama de aplicaciones interdisciplinarias importantes [138, 295–298]. Por otro lado, dado que en la mayoría de las situaciones reales la evaluación de algoritmos de aprendizaje por refuerzo (RL) involucra considerar condiciones de seguridad, es importante reducir la brecha entre ambientes totalmente simulados y ambientes reales. Bajo estas observa-

ciones, la combinación de DBI y algoritmos RL puede ser una potencial herramienta para el estudio de diferentes campos (e.g., aplicaciones médicas).

Considere un conjunto de mediciones \mathcal{Y} relacionadas a los estados de un ambiente en un algoritmo RL. En la Fig. 7.8 se presenta un posible potencial esquema que combina la técnica DBI con el entrenamiento de un algoritmo RL. Basados en un modelo dinámico y de observación (i.e., Ec. 7.1), para cada señal \mathbf{y} del conjunto de mediciones \mathcal{Y} se obtiene la estimación de los parámetros $\mathcal{M} = \{b, c, D, M\}$ que definen el estado del sistema dinámico. Además, la señal \mathbf{y} actúa como estado inicial para el agente (e.g., red neuronal artificial en Deep Q-Learning), el cual determina una acción a aplicar al ambiente. En este punto, la acción se ejerce sobre una dinámica simulada (ambiente) que depende del modelo propuesto y del resultado del algoritmo DBI (estado del ambiente). El resultado de este paso es un estado final, el cual puede ser utilizado en el entrenamiento del algoritmo RL.

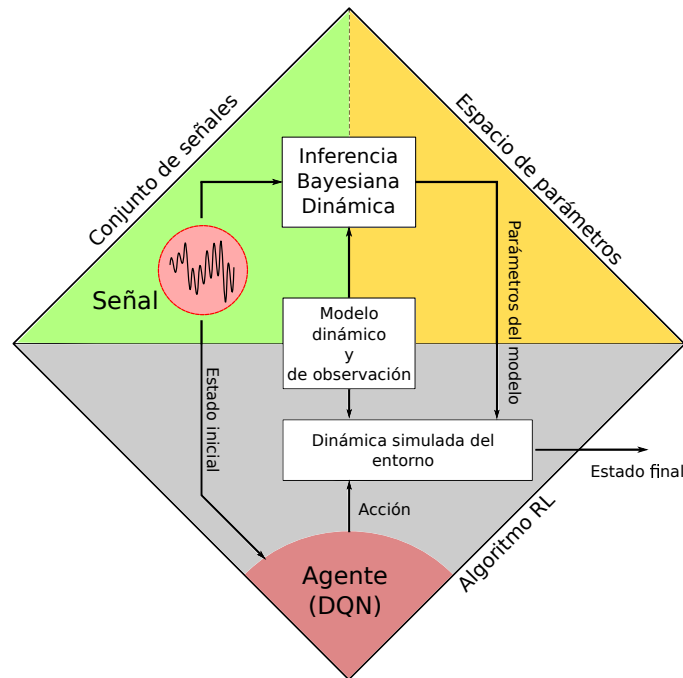


Figura 7.8: Aplicación de la Inferencia Dinámica Bayesiana en un algoritmo de Aprendizaje por Refuerzo. Para cada señal del conjunto de mediciones, se obtiene un conjunto de parámetros para el modelo dinámico y de observación propuesto. Esto se logra aplicando el algoritmo DBI sobre la señal. Además, la señal brinda información al agente del algoritmo de aprendizaje para determinar la acción a tomar. La acción elegida actúa sobre la dinámica del modelo propuesto en el estado definido por los parámetros estimados. Como resultado de estos pasos, se obtiene un estado final.

Esta propuesta puede ser particularmente útil en el contexto de las mediciones fisiológicas (e.g., *closed-loop* DBS) donde es especialmente importante: 1) relacionar los estados fisiológicos/patológicos con la dinámica del modelo, 2) analizar mediciones de forma *offline* y de forma no invasiva, y 3) evitar al paciente daños causados por acciones aleatorias en los primeros pasos de entrenamiento. Por ejemplo, la Fig. 7.9 muestra

los resultados del entrenamiento del algoritmo DQL (con la misma implementación detallada en la Sección 6.7.2) aplicado al modelo de dos núcleos (Fig. 2.3). Los resultados son comparables y consistentes con los obtenidos en el Capítulo 6 (ver Figs. 6.10 a 6.16). Sin embargo, este ejemplo es solo ilustrativo pues se debería realizar una evaluación completa respecto a la selección del modelo en el proceso DBI tal como se discutió en la sección anterior en relación a las Figs. 7.6 y 7.7.

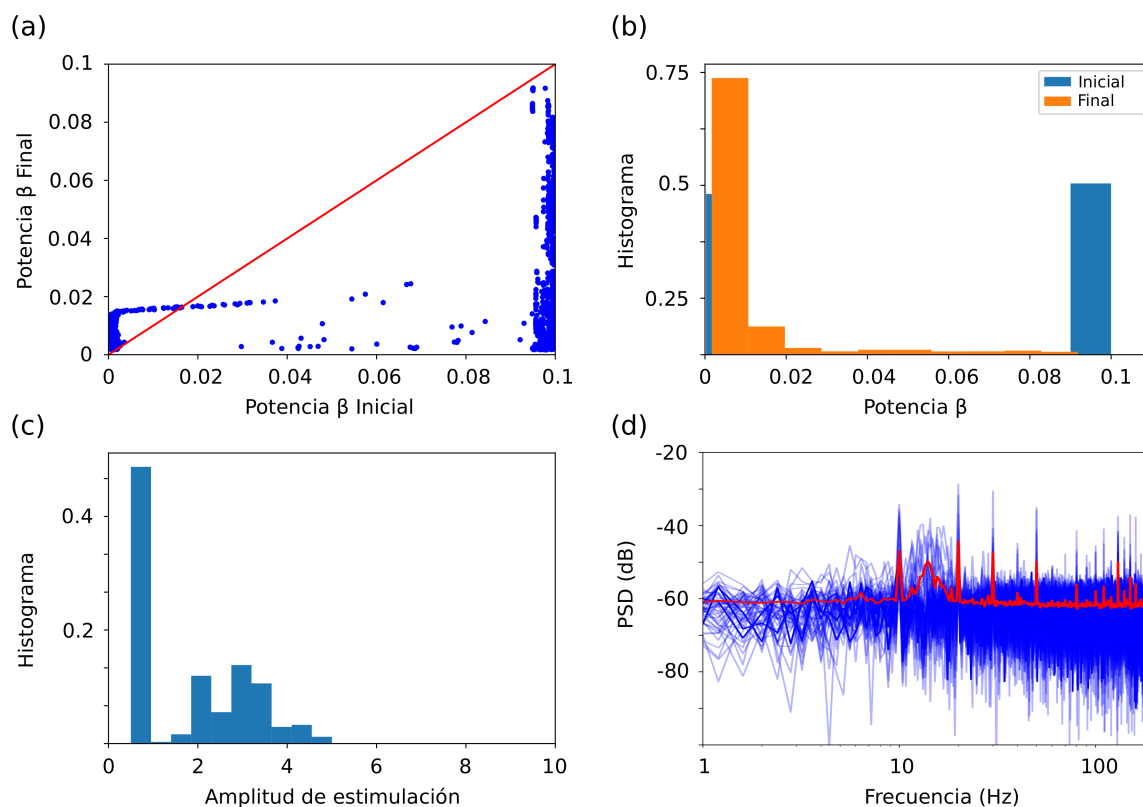


Figura 7.9: Evaluación del esquema *closed-loop* DBS en el modelo BGTC de dos núcleos (Fig. 2.3). Para 3000 puntos (G_{12}, G_{21}) elegidos al azar del espacio de parámetros (ver Fig. 3.3), se construyeron los estados iniciales asociados s (señales). Para cada señal, la red DQN entrenada determina una acción a óptima (amplitud de estimulación). La red BGTC tras la estimulación cambia de estado a s' . (a) Evolución del biomarcador de potencia en la banda β . El gráfico muestra el valor del biomarcador en los estados inicial s y final s' . (b) Distribución de los valores de potencia en la banda β en los estados inicial s y final s' . (c) Distribución de amplitudes de estimulación elegidas por la DQN. (d) Espectro de Fourier (PSD) de los pesos de conexiones entre la capa de entrada y la capa oculta post-entrenamiento. Para cada neurona i de la capa oculta, se calculó el PSD de $W_{j \rightarrow i}$ considerando a j como variable temporal (curvas azules). El promedio a lo largo de las neuronas de la capa oculta i se muestra con curva roja.

Capítulo 8

Conclusiones

“Mi objetivo es invitar a los lectores a pensar junto conmigo y sacar sus propias conclusiones.”

— Meghan Daum

La necesidad de superar las limitaciones inherentes a las técnicas de neuromodulación utilizadas actualmente para el tratamiento de estados avanzados de trastornos motores (e.g., estimulación cerebral profunda a lazo abierto - *open-loop* DBS), ha motivado el desarrollo de nuevos paradigmas de neuromodulación adaptativa. Entre las principales ventajas con relevancia clínica de un sistema DBS adaptativo se incluye la posibilidad de maximizar la relación entre la mejora sintomática y la energía entregada al tejido neuronal, con el consecuente impacto en la reducción de la probabilidad de ocurrencia de efectos secundarios [1, 244]. Por otro lado, dado que el patrón de estimulación no es fijo y se adapta al estado de la red neuronal inferido a través de los biomarcadores observados, es posible compensar en forma automática fluctuaciones caracterizadas por escalas temporales largas tales como la degradación del contacto eléctrico electrodo-tejido, la disminución paulatina de la eficacia de la estimulación (*habituation*) y cambios inherentes al sistema neurofisiológico [1, 244]. De esta manera, un sistema DBS adaptativo permitiría una reducción en la cantidad de consultas médicas destinadas al ajustes periódicos de los parámetros de estimulación por parte de personal clínico especializado.

En esta tesis se abordó el estudio de diversos aspectos asociados al desarrollo de paradigmas de neuromodulación adaptativa (*closed-loop* DBS) con el fin de optimizar la eficiencia de dispositivos implantables destinados al tratamiento de trastornos motores (i.e., enfermedad de Parkinson, epilepsia). Mediante técnicas analíticas, computacionales y de procesamiento de señales, se estudió la dinámica oscilatoria emergente de redes neuronales relevantes para las patologías de interés. Específicamente, se analizaron registros de campo local (LFP: *Local Field Potential*) obtenidos en pacientes con epilepsia focal refractaria, registros de un modelo animal de la enfermedad de Parkin-

son y se desarrollaron modelos capaces de reproducir los biomarcadores observados en las señales experimentales. Respecto a esta última línea de trabajo, se implementaron y analizaron en forma exhaustiva modelos de campo medio constituidos por arquitecturas biológicamente plausibles, las cuales difieren en el nivel de detalle involucrado en la descripción de las conexiones entre poblaciones neuronales y en su correlato anatómico. En el Capítulo 2 se demuestra que los modelos propuestos capturan las características relevantes de la dinámica neuronal asociada al estado parkinsoniano, constituyendo así una herramienta para el análisis de los mecanismos que intervienen a nivel de la red neuronal, en el desarrollo de la actividad neuronal patológica y en los mecanismos de acción de la estimulación eléctrica (terapia DBS).

En el Capítulo 3, se estudiaron y caracterizaron patrones de acoplamiento fase-amplitud (PAC) que emergen de varias arquitecturas previamente identificadas como circuitos neuronales biológicamente plausibles para la generación de patrones oscilatorios y de acoplamiento inter-frecuencia. Además, se investigaron las características y mecanismos que dan lugar al biomarcador PAC, utilizando un modelo de la red BG-tálamocortical (BGTC) asociado a la enfermedad de Parkinson (PD).

Se mostró que dos clases de PAC pueden coexistir en la dinámica de las redes analizadas: 1) PAC armónico, el cual es un epifenómeno de la forma de onda no sinusoidal, y 2) PAC no armónico, asociado a la presencia de dos dinámicas oscilatorias acopladas y de frecuencias independientes, el cual ocurre como consecuencia de una bifurcación Hopf secundaria o mecanismos de excitación/inhibición periódica en una población de la red. El análisis propuesto se basa en la teoría de bifurcaciones y las propiedades topológicas de los conjuntos invariantes. Los resultados de este análisis permitieron la identificación de los mecanismos subyacentes a diferentes dinámicas oscilatorias que se han observado experimentalmente en una variedad de arquitecturas neuronales, y que no pueden distinguirse mediante la utilización de los algoritmos tradicionales de procesamiento de señales destinados a evaluar PAC (e.g., PLV, KLMI). Finalmente, se utilizaron las herramientas propuestas para estudiar la importancia funcional del fenómeno PAC en el contexto de la PD. Los resultados obtenidos proporcionan argumentos teóricos que demuestran que el PAC no armónico no es un epifenómeno relacionado con las oscilaciones patológicas de la banda β , respaldando así la evidencia experimental sobre la relevancia del PAC como un biomarcador potencial de la PD.

En el Capítulo 4, se presentó evidencia sustancial que demuestra, por primera vez, la coexistencia de patrones de PAC armónico y no armónico durante la actividad ictal registrada en la zona de inicio de crisis (SOZ) en pacientes con epilepsia focal fármaco-resistente. Este resultado es relevante dado que los tipos de PAC armónico y no armónico están, en principio, asociados a mecanismos de propagación de la actividad ictal esencialmente diferentes. Por un lado, el PAC de tipo armónico es producido por oscilaciones sinápticas no sinusoidales y se puede asociar tanto a la región de tejido

neuronal reclutada por la actividad ictal (i.e. núcleo ictal) como a la región de penumbra en la cual dominan mecanismos de inhibición. Por otra parte, el PAC de tipo no armónico es característico del núcleo ictal en el cual predomina la presencia de oscilaciones γ y supra- γ asociadas a la ocurrencia de *bursts* de potenciales de acción (*spikes*) sincronizados con las oscilaciones lentas producidas por las corrientes sinápticas. Esta interpretación se encuentra respaldada por evidencia experimental (ver referencias en el Capítulo 4) e indica que solo el PAC de tipo no armónico resulta un biomarcador adecuado para la identificación del núcleo ictal. En este escenario, es importante notar que los algoritmos tradicionales para la evaluación de acoplamientos inter-frecuencia (CFC) no permiten distinguir entre PAC armónico y PAC no armónico, por lo que resultan insuficientes para realizar una identificación confiable del núcleo ictal. Este último aspecto resalta la importancia del análisis cuantitativo de armonicidad propuesto a través de la métrica TLI como herramienta para distinguir estos dos tipos de PAC y asistir a los epileptólogos en la identificación del núcleo ictal. En esta línea de trabajo se encontró además que la capacidad del biomarcador PAC para reproducir la clasificación de la SOZ dada por los epileptólogos mejora con el incremento del contenido armónico de las señales analizadas. Este resultado cuantitativo sugiere que la armonicidad de la actividad ictal es un factor relevante en el análisis visual de los registros iEEG que realizan los epileptólogos con el objetivo de definir la SOZ. Tomados en conjunto, los resultados presentados en el Capítulo 4 sugieren que el análisis de PAC vs. armonicidad propuesto constituye una herramienta clínicamente relevante capaz de asistir a los epileptólogos tanto para la definición de los electrodos involucrados en la SOZ como para la identificación de los mecanismos de propagación de la actividad ictal a partir de los registros iEEG.

En el Capítulo 5, se estudiaron los mecanismos de acción de la estimulación cerebral profunda (DBS) sobre la disfunción de los ganglios basales (BG). En la literatura, se han identificado varios mecanismos de acción para la terapia DBS que pueden estar involucrados simultáneamente o en secuencia. Sin embargo, no se ha identificado un mecanismo clave común subyacente a las configuraciones clínicas relevantes de DBS. En este capítulo, se mostró que el rango clínicamente relevante para la frecuencia y la intensidad del patrón de estimulación eléctrica, puede explicarse como una propiedad emergente de la dinámica global de la red BGTC que puede abordarse utilizando modelos descriptivos de campo medio. Por otro lado, se mostró que el mecanismo de *resetting* de la actividad provocado por la estimulación eléctrica es consistente con observaciones en modelos de fisiopatología previamente reportados de la enfermedad de Parkinson (e.g., ineficacia de los patrones de estimulación irregulares). Los resultados se han reproducido en un modelo reducido de campo medio que puede considerarse como un bloque elemental de la arquitectura, el cual es capaz de capturar aspectos fundamentales de los lazos relevantes que constituyen la red BGTC. Más aún, estos

resultados fueron reproducidos mediante un modelo detallado constituido por los lazos directo e hiperdirecto que incluye una estructura espacial unidimensional de los núcleos. Los resultados obtenidos sugieren que los rangos óptimos para los parámetros esenciales de los patrones de estimulación pueden entenderse sin tener en cuenta los detalles biofísicos de las estructuras relevantes.

En el Capítulo 6, se propuso un esquema *closed-loop* DBS basado en la teoría del aprendizaje por refuerzo y capaz de utilizar la información sobre el estado de la red, inferido a través de ciertas características presentes en los potenciales de campo local, para determinar la acción de control óptima (parámetros de la estimulación). La determinación de la política óptima se basa en la función de recompensa a maximizar, la cual codifica información del efecto de la estimulación eléctrica sobre los biomarcadores del estado. En este sentido, el esquema permite considerar una cantidad arbitraria de biomarcadores.

El algoritmo implementado aprovecha la estructura de red neuronal artificial como agente. Dicha red mapea el espacio de estado continuo \mathcal{S} a los valores de la función valor $Q(s, a)$ para una acción posible a , de forma que la acción que maximice Q corresponde a los parámetros de estimulación óptimos. Es importante recalcar que la noción de óptimo depende de la definición de la función recompensa; y en el caso presentado, corresponde a la disminución de los biomarcadores con la menor amplitud de estimulación posible. En particular, nos centramos en los biomarcadores de acoplamiento inter-frecuencia del tipo fase-amplitud y oscilaciones en la banda β , los cuales fueron analizados en los Capítulos 3 y 4. Los resultados permitieron demostrar la factibilidad y analizar el desempeño del paradigma de neuromodulación adaptativa basado en un algoritmo libre de modelo y capaz de ser extensible a acciones continuas y multi-objetivos (i.e., un conjunto de biomarcadores).

En el Capítulo 7, se presentó la técnica de Inferencia Bayesiana Dinámica (DBI) como una solución posible para la reconstrucción del estado desconocido de un modelo de sistema dinámico estocástico a partir de mediciones incompletas y ruidosas \mathcal{Y} . Este enfoque se basa en la estimación de un conjunto de parámetros $\mathcal{M} = \{b, c, D, M\}$ y de la trayectoria \mathbf{x} en un dado modelo dinámico $K(\mathbf{x}; c)$ y de observación $g(\mathbf{x}; b)$. Para esto es necesario expresar la probabilidad $P(\mathbf{x}, \mathcal{M} | \mathcal{Y})$ como una integral de camino y en particular, se consideró casos donde el campo $K(\mathbf{x})$ es una combinación lineal de funciones bases ϕ_b . Esta última consideración cubre una amplia gama de modelos dinámicos. Se ilustró la aplicación de la técnica en el sistema dinámico no lineal estocástico de Van der Pol. En el ejemplo, se mostró que el algoritmo puede reconstruir el modelo para diferentes niveles de ruido σ , grados de no linealidad μ y conjuntos de funciones bases ϕ_b . Además, se aplicó la técnica DBI en señales electrofisiológicas registradas en la corteza de ratones (con y sin lesión 6-OHDA) para estimar los parámetros de un modelo de dos núcleos capaz de desarrollar oscilaciones. Las observaciones preliminares mostraron

que la dinámica en el caso lesión, a diferencia del estado control, puede adaptarse a un modelo de oscilador canónico. La discrepancia en el caso control se debe principalmente por la elección de un modelo dinámico y de observación insuficiente para explicar el comportamiento de las señales. Una correcta evaluación sobre esta elección permitirá combinar la técnica DBI con cualquier algoritmo de aprendizaje por refuerzo, reemplazando el conjunto de señales por un ambiente simulado. En particular, este enfoque podría ser un paso intermedio para la evaluación de esquemas *closed-loop* DBS.

Los resultados obtenidos en las simulaciones y análisis realizados en este trabajo, no están destinados a su transferencia directa para uso experimental debido a las limitaciones inherentes a los modelos/hipótesis utilizados. Sin embargo, es importante notar la relevancia de los mismos para afrontar los desafíos que representa la implementación de los esquemas de neuromodulación adaptativa.

Por un lado, el encontrar biomarcadores confiables relacionados con los síntomas del paciente requiere un análisis sobre la utilidad clínica en una condición particular, su estabilidad en el tiempo y su correlación con síntomas clínicos relevantes para la enfermedad. Unificar esta información con el lazo de retroalimentación en un esquema *closed-loop* requiere, además, un análisis de la capacidad y costo (en términos de tiempo y energía) para el computo de los estimadores. Además, se requerirá de un estudio sobre factores externos (e.g., interacción estimulación-medición, episodios aislados) que puedan afectar la medición; y por lo tanto, es necesario plantear un conjunto de técnicas para eliminar artefactos.

Si bien en este trabajo estuvo enfocado en biomarcadores derivados de señales electrofisiológicas (i.e., actividad oscilatoria en la banda β y acoplamiento fase-amplitud - PAC), existen otros tipos que abarcan múltiples modalidades y naturalezas. Algunos ejemplos son el análisis de un síntoma mediante un acelerómetro o contador de pasos [306], el registro del nivel de dopamina [307] ó señales optogenéticas [308]. Todos ellos se encuentran aún en la etapa de prueba en animales o en ensayos clínicos preliminares.

En otro aspecto, existe una discusión sobre la forma del patrón de estimulación y su efecto sobre la eficiencia. En esta línea, los resultados presentados en esta tesis sugieren que la generación de pulsos regulares es una forma de estimulación más efectiva para la reducción de la potencia patológica β que los pulsos irregulares. Respecto a la forma de onda, se observó que en el límite de ancho de pulso suficientemente pequeño, el factor relevante para los mecanismos de acción de la DBS identificados es la potencia entregada al tejido. Por otro lado, existe un interés en el estudio sobre la forma de onda utilizada para sintetizar los patrones de estimulación debido a que un pulso con desequilibrio de carga podría causar daños al tejido cerebral; sin embargo, los pulsos bifásicos pueden provocar efectos supresores sobre los potenciales de acción. Por lo tanto, la exploración del impacto clínico de los pulsos de estimulación con carga balanceada ó desequilibrada es un punto a tener en cuenta en cualquier dispositivo DBS.

Además, los avances en el desarrollo de nuevos diseños de electrodos que permiten que la estimulación se dirija hacia regiones alejadas de zonas críticas ha despertado interés para la implementación de mejoras en el registro y en la estimulación de redes neuronales [309, 310].

En el contexto de los esquemas *closed-loop* DBS, las señales electrofisiológicas son marcadores de un estado clínico y son necesarias para la continua actualización de la estimulación [244]. Por este motivo, el entendimiento de la relación entre el estado clínico de un paciente y la dinámica de la red bajo la influencia de una estimulación es fundamental. A diferencia de dispositivos a lazo cerrado en otros contextos (e.g., marcapasos cardíaco), el significado clínico de las señales cerebrales registradas no es inmediatamente obvio y la complejidad estadística es mayor. En este sentido, es importante notar que los resultados de los Capítulos 3, 4 y 5 son fundamentales para la interpretación de los patrones observados en la dinámica oscilatoria, lo cual sigue siendo un desafío pues implica abordar un problema inverso para inferir la dinámica neuronal multidimensional subyacente basada en el análisis de grabaciones espaciales dispersas y unidimensionales. Finalmente, cabe recalcar que este estudio forma parte de la comprensión del ambiente y del espacio de estados para el esquema *closed-loop* DBS propuesto en el Capítulo 6. Esta propuesta muestra, por primera vez, la factibilidad de combinar la información contenida en: 1) las señales electrofisiológicas (observables asociados a los estados), 2) los parámetros de estimulación a controlar (acciones) y 3) la función de recompensa que evalúa la dinámica de biomarcadores considerados, utilizando herramientas de ML aplicadas a la teoría de control. Esto representa un avance importante en el diseño de lazos de retroalimentación tanto por su extensibilidad en la cantidad de parámetros a controlar como en la cantidad de biomarcadores seleccionados. Los pasos a futuro para una potencial implementación es evaluar en forma experimental la efectividad del esquema *closed-loop* DBS presentado experimentalmente. Esto significa que los resultados deben validarse *in vivo*, siendo esto un desafío en términos de la complejidad experimental al trabajar con modelos animales. En esta línea, la discusión presentada en el Capítulo 7 es relevante pues presenta a la técnica de Inferencia Bayesiana Dinámica como un paso intermedio entre la simulación y la experimentación en cualquier algoritmo de aprendizaje por refuerzo.

Apéndice A

Redes neuronales biológicamente plausibles

La Fig. A.1 muestra cuatro tipos de redes neuronales biológicamente plausibles analizadas en [40]. La arquitectura de la Fig. A.1a corresponde al caso en que la oscilación lenta (LF) no se genera internamente sino que es una entrada oscilatoria externa que modula la oscilación rápida (HF) intrínseca de la red. El efecto modulador de esta entrada oscilatoria externa genera el patrón de PAC observado en la arquitectura. Las arquitecturas b), c) y d) son redes que no requieren entrada oscilatoria para producir CFC. En estas arquitecturas, distintas poblaciones están involucradas en la generación de las oscilaciones LF y HF. En las arquitecturas b) y c), dos poblaciones oscilatorias están unidireccionalmente y recíprocamente acopladas, respectivamente (Fig. A.1b y A.1c). La arquitectura d) es una red entrelazada donde los circuitos que generan oscilaciones individuales comparten una población en común (Fig. A.1d). En la arquitectura b), el PAC surge debido al efecto modulador de la población eferente sobre el ritmo producido por la población aferente. En las arquitecturas c) y d), se encontró una dinámica más compleja en la que los patrones de PAC son provocados por: 1) estructuras de bifurcación específicas que emergen de la dinámica del sistema y 2) el efecto modulador de una población oscilatoria sobre el ritmo producido por la población modulada.

En las siguientes secciones, se muestran los resultados asociados con cada arquitectura. Todos los parámetros para las redes se resumen en la Tabla A.1.

A.1. Mecanismo sensorial: Oscilador con entrada externa dependiente del tiempo

Considere un oscilador con período $\frac{1}{\omega_1}$ y compuesto de dos nodos donde las entradas externas son $H_i = h_i \cos(2\pi\omega_2 t + \phi_i) + d_i$ ($i = 1, 2$) (ver Fig. A.1a). Aquí la frecuencia ω_1 se puede determinar utilizando la ecuación característica $p(2\pi\omega_1 i) = 0$, donde

Tabla A.1: Valores de los parámetros de acoplamiento, constantes de tiempo y retardos temporales para las redes a) - d) de la Fig. A.1.

	Eficacia sináptica G	Retardo temporal Δ (ms)	Constante temporal $\tau_{\alpha\alpha'}$ (ms)
Arquitectura a)			
1→2	1.4	5	0.1
2→1	-1	5	0.1
Arquitectura b)			
1→2	(0,3)	35	40
2→1	-1	35	40
3→4	(0,2)	5	0.1
4→3	-1	5	0.1
1→3	1	5	20
Arquitectura c)			
1→2	2.5	35	40
2→1	-1	35	40
3→4	1.4	5	10
4→3	-1	5	10
1→3	(0,2)	5	20
4→2	(-2,0)	5	20
Arquitectura d)			
1→2	(0,6)	35	40
2→1	-1	35	40
1→3	(0,2)	5	0.1
3→1	-1	5	0.1

Notación: (x,y) indica el intervalo $x \leq G_{ij} \leq y$. Los valores de las entradas H_i son especificados en cada sección del Apéndice.

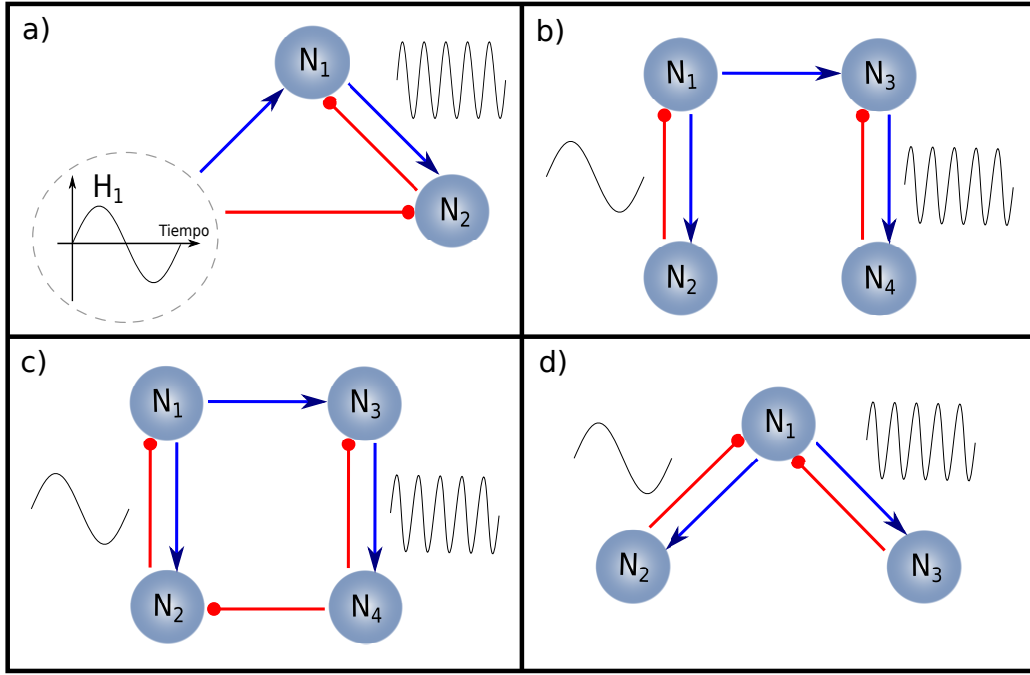


Figura A.1: Redes neuronales biológicamente plausibles para la emergencia de acoplamiento inter-frecuencia. a) Mecanismo sensorial. b) Acoplamiento unidireccional. c) Acoplamiento bidireccional. d) Osciladores entrelazados.

$$p(\lambda) = (1 + \lambda\tau_1)(1 + \lambda\tau_2) - G \exp(-\lambda\Delta) = 0$$

$$\Rightarrow \begin{cases} \tan(2\pi\omega_1\Delta) = \frac{-4\pi\omega_1\tau}{1 - (2\pi\omega_1\tau)^2}, \\ |G| = 1 + (2\pi\omega_1\tau)^2 \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

y $G = G_{12}G_{21}$ es el parámetro que controla la bifurcación de Hopf. En base al análisis lineal del sistema y usando las condiciones de activación de los nodos ($\alpha_i > 0$), se determinaron dos regiones en el espacio de entrada (H_1, H_2) (ver Fig. A.2): (R_1) ambos nodos activos, (R_2) al menos un nodo inactivo. En la región R_1 , se genera una dinámica oscilatoria con frecuencia característica ω_1 correspondiente al régimen lineal del sistema.

Por otro lado, las estimulaciones externas oscilatorias del sistema describen una elipse $\vec{H}(t)$ en el espacio (H_1, H_2). Los parámetros ϕ_i , h_i y d_i determinan el centro, el ángulo de rotación y el eje de la elipse (ver Fig. A.2).

Pueden existir diferentes escenarios dependiendo de las características geométricas de $\vec{H}(t)$. Primero, si la elipse está totalmente contenida en (R_1), las oscilaciones ω_1 y ω_2 coexisten durante todo el ciclo de la elipse (Fig. A.2a). El otro límite es cuando la elipse no se cruza con la región R_1 (Fig. A.2b). En este caso, las entradas externas no afectan la dinámica del sistema que oscila en una sola frecuencia ω_2 .

La situación intermedia es cuando solo hay una parte del ciclo con una superposición de oscilaciones (Fig. A.2c). Este escenario da lugar a PAC intermitente a través del mecanismo de excitación/inhibición periódica (PEI). La condición matemática para

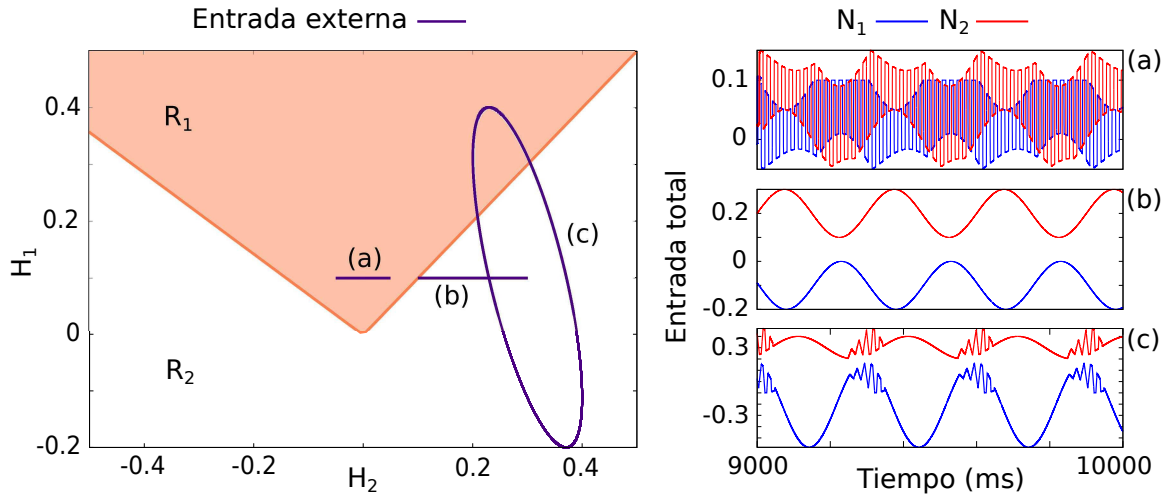


Figura A.2: Resultados correspondientes a la arquitectura de la Fig. A.1a. Los estados del sistema como función de la entrada externa. R_1 es la región donde ambos nodos están activos. (a) Las entradas externas son suficientes para activar ambos nodos; entonces, dos frecuencias coexisten ($\omega_1 = 50$ Hz, $\omega_2 = 4$ Hz). (b) Cuando algún nodo está inactivo; entonces, hay una sola componente oscilatoria $\omega_2 = 4$ Hz. (c) PAC intermitente es generado por la intersección parcial entre la elipse (H_1, H_2) con R_1 . La configuración de la red está presente en la Tabla 2.2.

este caso puede derivarse de la intersección entre la elipse y una línea recta (condición de activación):

$$h_1^2 + (A \cdot h_2)^2 - 2A \cdot h_1 \cdot h_2 \cos(\phi) \geq (d_1 - A \cdot d_2)^2, \quad (\text{A.2})$$

donde A es la pendiente de la recta. En la Fig. A.2, A es una combinación de G_{12} y G_{21} que define el borde de R_1 .

En conclusión, si la arquitectura presentada en la Fig. A.1a está configurada con parámetros que verifican las condiciones A.1 y A.2, entonces el sistema da lugar a PAC intermitente a través del mecanismo PEI. Estas condiciones son válidas en el límite adiabático $\omega_2 \ll \omega_1$, aunque en la práctica son aproximadamente válidas siempre que exista una leve separabilidad de escala temporal.

A.2. Acoplamiento unidireccional

Considere una red compuesta por cuatro nodos interconectados como se muestra en la Fig. A.1b. Es importante tener en cuenta que esto es equivalente a dos osciladores N_1 - N_2 y N_3 - N_4 , donde el segundo recibe la salida del primero. La dinámica puede ser expresada por las ecuaciones

$$\begin{cases} (\dot{m}_{12}, \dot{m}_{21}) = F(m_{12}, m_{21}, H_1(t)) \\ (\dot{m}_{34}, \dot{m}_{43}) = F(m_{34}, m_{43}, G_{13}m_{13}(t - \Delta_{13})) \\ \tau_{13}\dot{m}_{13} = -m_{13} + A_1 \end{cases} \quad (\text{A.3})$$

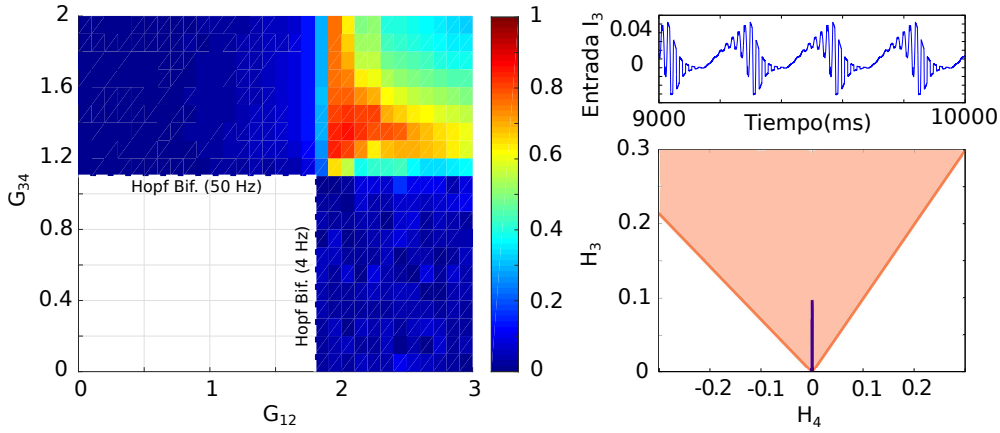


Figura A.3: Resultados correspondientes a la arquitectura de la Fig. A.1b. (Izquierda) PLV como función de (G_{12}, G_{34}) . Hay dos bifurcaciones de Hopf independientes, $G_{12} \approx 1.8$ y $G_{34} \approx 1.1$. (Derecha arriba) Entrada total en nodo 3. Como en la arquitectura 'Mecanismo sensorial', el PAC intermitente en la subred N_3 - N_4 emerge como consecuencia de la entrada proporcional a la señal oscilatoria m_{13} generada por N_1 - N_2 . (Derecha abajo) La entrada $H_3 = G_{13}m_{13}$ está marcada con línea sólida vertical en el plano (H_4, H_3) . La región sombreada corresponde a casos donde el subsistema N_3 - N_4 está activo. En este caso, la configuración es $G_{12} = 2.5$ y $G_{34} = 1.5$.

donde la función F denota la dinámica de un oscilador único (ver Ec. A.1).

La entrada externa al sistema H_1 no es oscilatoria. Cuando el subsistema N_1 - N_2 está activo, es responsable de generar y enviar una señal oscilatoria (con frecuencia ω_2) al subsistema N_3 - N_4 que oscila con frecuencia ω_1 . Por lo tanto, es equivalente al caso de "Mecanismo sensorial". Además, la entrada del subsistema N_3 - N_4 siempre es positiva y tiene la frecuencia del subsistema N_1 - N_2 .

La conexión entre los nodos 1 y 3 representa la transmisión de oscilaciones con frecuencia ω_2 . Usando la transformada de Fourier, se puede calcular la componente espectral recibida por el subsistema N_3 - N_4 ,

$$|H_3(\omega_2)| = \frac{G_{13}}{\sqrt{1 + (\omega_2 \tau_{13})^2}} |A_1(\omega_2)|. \quad (\text{A.4})$$

En este trabajo, se consideró $G_{13} = 1$, $\tau_{13} = 20$ ms obteniendo $|H_3| \approx 0.99 |A_1|$. En la Fig. A.3, se graficó el PLV en función de (G_{12}, G_{34}) (panel izquierdo). Cuando cualquiera de los dos subsistemas no está en un estado oscilatorio, el PLV es cero. En los paneles derechos de la Fig. A.3, se muestra la señal I_3 con PAC intermitente (arriba) generada por el oscilador N_3 - N_4 con entrada oscilatoria externa $H_3 = G_{13}m_{13}$ (i.e., mecanismo PEI). Esta entrada externa está marcada con la línea vertical continua en el plano (H_4, H_3) (abajo) y está contenida en la región donde el subsistema N_3 - N_4 está activo (área sombreada). Estos resultados corresponden a la configuración $G_{12} = 2.5$, $G_{34} = 1.5$ y $H_1 = 0.01$.

A.3. Acoplamiento bidireccional

Considere una red compuesta por dos osciladores interconectados como se muestra en la Fig. A.1c. Se analizó la competencia entre las conexiones G_{13} y G_{42} como mecanismo de generación de PAC.

Primero, cuando $G_{42} \rightarrow 0$, la dinámica corresponde al acoplamiento unidireccional descrito en la sección anterior (Fig. A.1b). Cuando $G_{13} \rightarrow 0$, el oscilador N_1 - N_2 es estimulado por una oscilación de alta frecuencia ($\omega_1 > \omega_2$) con polaridad negativa ($G_{42} < 0$). En esta situación, la red tiene tres estados posibles: 1) sistema inactivo, 2) sincronización con frecuencia ω_1 , 3) coexistencia de dos frecuencias.

En la Fig. A.4, el PLV se muestra en función de la eficacia G_{42} . Es importante tener en cuenta que la variación de la eficacia sináptica G_{13} provoca que la curva del PLV en función de G_{42} se desplace con pequeños cambios en su forma. El estimador PLV se calculó para I_2 (panel superior) e I_3 (panel inferior). Para cada nodo, la señal de entrada se trazó en tres casos (panel derecho): $G_{42} < -0.5$ (arriba), $G_{42} = -0.5$ (centro), $G_{42} > -0.5$ (abajo). Vale la pena señalar que la forma de onda de los patrones de PAC y los valores de PLV obtenidos en los nodos 2 y 3 son diferentes. Estos resultados corresponden a la configuración presentada en la Tabla 2.2 y $H_1 = 0.1$.

A.4. Red entrelazada

Considere tres nodos interconectados como se muestra en la Fig. A.1d. En este caso, los osciladores comparten una población común. En el mapa de colores que se muestra en la Fig. A.5, se representa la variación del PLV en el espacio (G_{12}, G_{13}) . Se observa la existencia de dos bifurcaciones Hopf independientes, cuyos límites se indican con líneas discontinuas en el mapa. La intersección de los límites define un punto Hopf-Hopf donde coexisten dos frecuencias. Dado que la red BG-tálamocortical presentada en la Fig. 2.4 está compuesta por una red entrelazada, esta estructura de bifurcación es similar a la que se muestra en la Fig. 3.10. En la Fig. A.5, los valores altos de PLV observados después de la bifurcación HH son producidos por una oscilación lenta no sinusoidal (PAC armónico). En esta red, la bifurcación SH que ocurre cerca de la bifurcación HH provocan un PAC no armónico similar a lo observado en las Figs. 3.11 (panel derecho) y 3.12 (panel derecho) para la configuración B de la red BGTC que se muestra en la Fig. 2.4. Estos resultados corresponden a la configuración presentada en la Tabla A.1 y $H_1 = 0.1$.

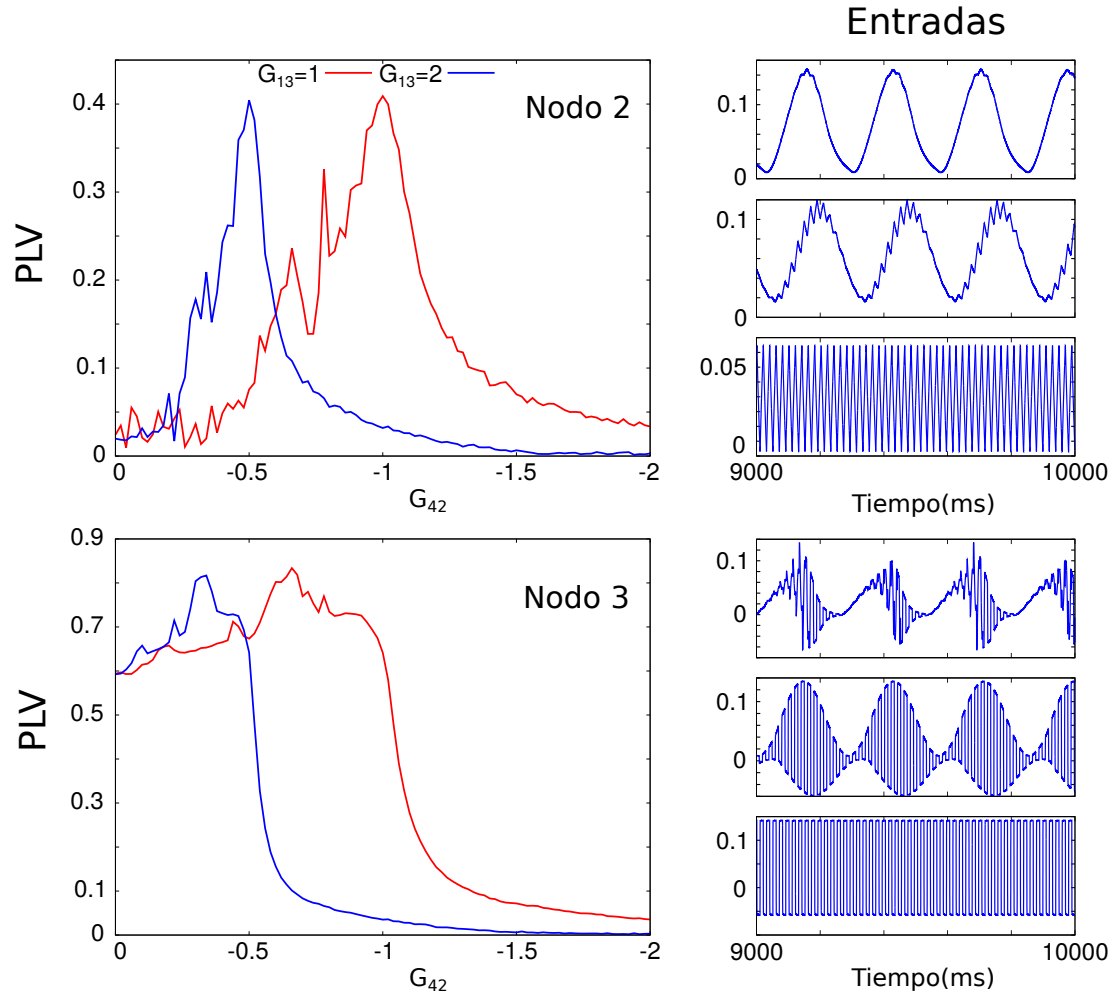


Figura A.4: Resultados correspondientes a la arquitectura de la Fig. A.1c. (Izquierda) PLV en nodos 2 y 3 como función de G_{42} para dos valores de G_{13} . (Derecha) Hay tres puntos característicos. 1) Cuando $G_{42} \rightarrow 0$, hay solo transmisión de información desde oscilador lento (N_1 - N_2) al oscilador rápido (N_3 - N_4). La actividad del nodo 2 es una oscilación de 4 Hz; mientras que en el nodo 3, emerge PAC intermitente (ver los cuadros de arriba de los nodos 2 y 3). 2) Debido a la competencia entre las ganancias, la fase de la oscilación lenta determina si el nodo 3 está activo o no. Cuando el nodo 3 genera oscilación 50 Hz, se observa PAC intermitente en el nodo 2 (ver cuadros del medio de los nodos 2 y 3). 3) Para valores suficientemente grandes de G_{42} , el oscilador rápido logra sincronizar la dinámica (ver cuadros de abajo de los nodos 2 y 3).

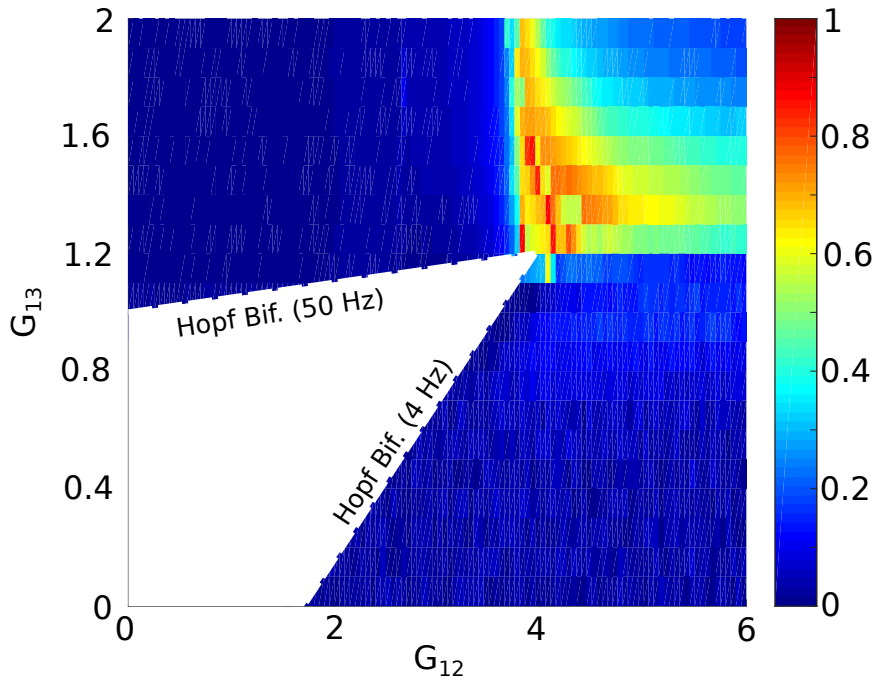


Figura A.5: Resultados correspondientes a la arquitectura de la Fig. A.1d. PLV como función de (G_{12}, G_{13}) . La línea punteada blanca indica las bifurcaciones de Hopf.

A.5. Dinámica de la red BG-tálamocortical.

En la Fig. A.6, se graficó la evolución temporal de I_j ($j = 1, 2, 3$) en los diferentes estados dinámicos de la red BG-tálamocortical. Cada columna está asociada a un nodo, mientras que cada fila corresponde a un estado dinámico. De arriba a abajo, se muestra: 1) Oscilación lenta como consecuencia de la bifurcación de Hopf (ver Fig. 3.8b). 2) Oscilación rápida como consecuencia de la activación del nodo 3 (ver Fig. 3.8a). 3) Bifurcación de Hopf secundaria (ver Fig. 3.8c). 4) Mecanismo de excitación/inhibición periódica (ver Fig. 3.8d). 5) Bifurcación Hopf-Hopf (ver Fig. 3.10c).

A.6. Efecto del lazo directo en la dinámica de la red BGTC.

En las Figs. A.7 y A.8, se graficó el PLV en función de G_{11} (lazo directo) y G_{13} (lazo indirecto) en la configuración A y B, respectivamente. En cada figura, los paneles izquierdo y derecho muestran los casos $G_{12} = 0.5$ y $G_{12} = 1.5$, respectivamente.

En el caso $G_{12} = 0.5$ (panel izquierdo en las Figs. A.7 - A.8), G_{11} no modifica significativamente las curvas de la bifurcación SH y activación del nodo 3 (ver flechas (a), (c) y SH en la Fig. 3.11). Cuando $G_{12} = 1.5$ (panel derecho en las Figs. A.7 - A.8), PLV es una función decreciente de G_{11} ; sin embargo, la estructura de las bifurcaciones no se modifica (ver flechas (d) y SH en la Fig. 3.11).

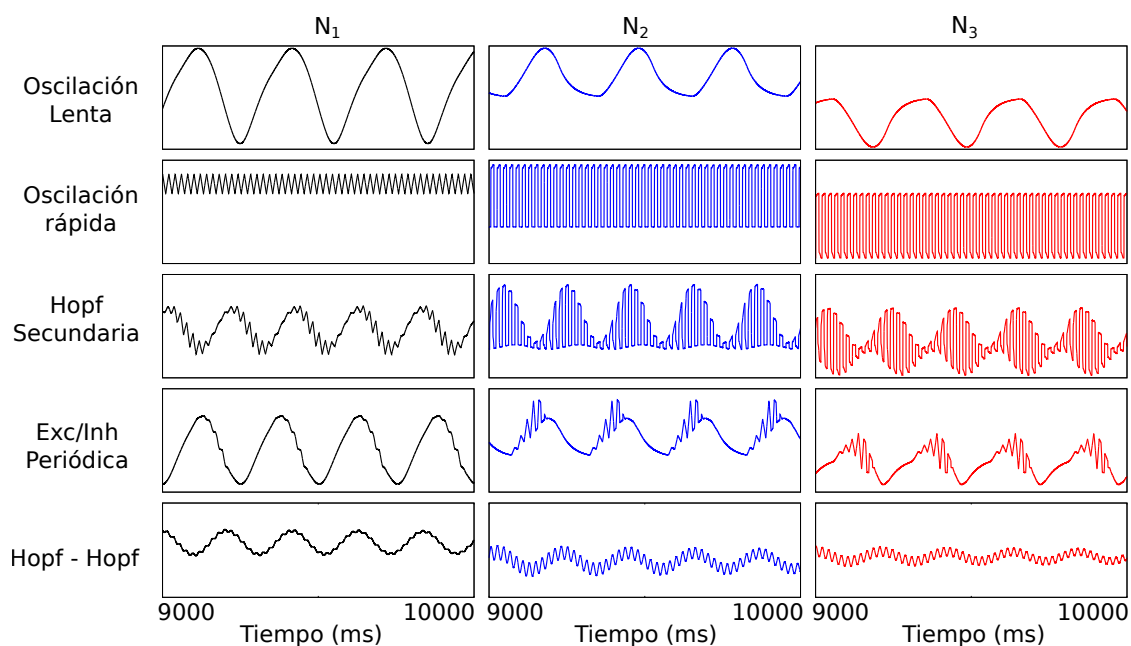


Figura A.6: Dinámica temporal de la red BGTC. Evolución temporal de las entradas I_j para cada nodo y diferentes estados dinámicos correspondientes a la red BG-tálamocortical mostrada en la Fig. 2.4.

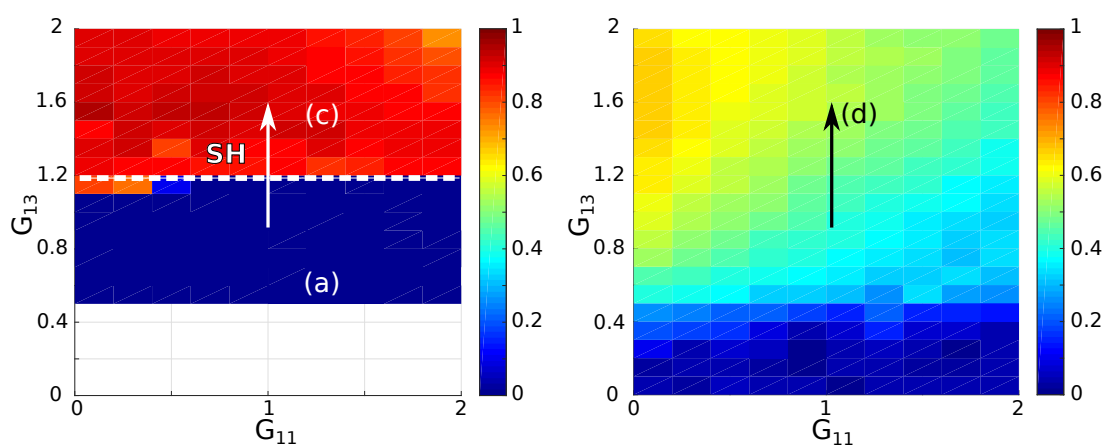


Figura A.7: Efecto de G_{11} . Valor absoluto del PLV como función de las eficacias sinápticas (G_{11}, G_{13}) en la configuración A de la red BG-tálamocortical. (Izquierda) Para $G_{12} = 0.5$, PLV es independiente de G_{11} . (Derecha) Para $G_{12} = 1.5$, PLV depende de G_{11} , sin embargo, la estructura de bifurcación no cambia. Compare con el panel izquierdo de la Fig. 3.11.

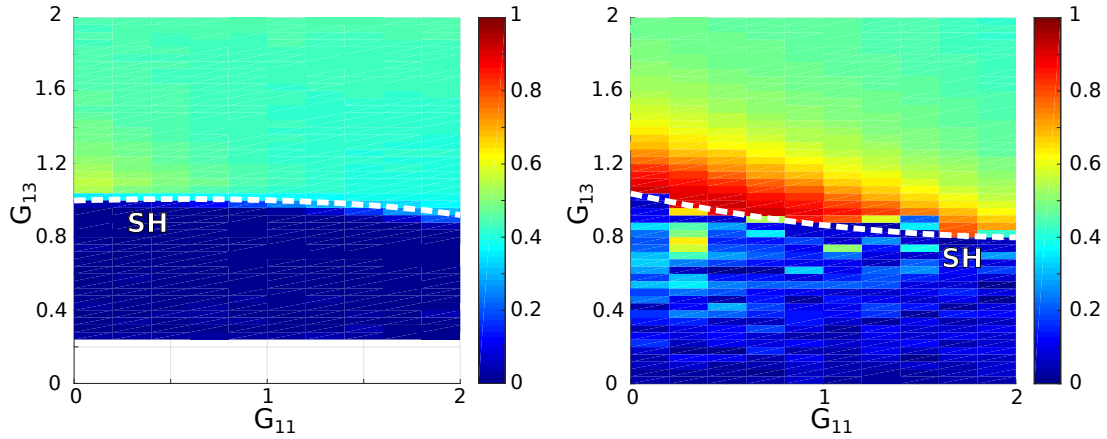


Figura A.8: Efecto de G_{11} . Valor absoluto del PLV como función de las eficacias sinápticas (G_{11}, G_{13}) en la configuración B de la red BG-tálamo-cortical. (Izquierda) Para $G_{12} = 0.5$, PLV es independiente de G_{11} . (Derecha) Para $G_{12} = 1.5$, PLV depende de G_{11} , sin embargo, la estructura de bifurcación no cambia. Compare con el panel derecho de la Fig. 3.11.

Como se enfatizó en el Capítulo 3, las oscilaciones lentas se generan como consecuencia de la competencia entre los lazos directo ($G_d = G_{11}$) e hiperdirecto (G_h), mientras que las oscilaciones rápidas emergen de la interacción de los N_2 - N_3 . En el primer caso ($G_{12} = 0.5$), el sistema no puede generar oscilaciones lentas a través de una bifurcación de Hopf y la dinámica de las oscilaciones rápidas es independiente de G_{11} . En el segundo caso ($G_{12} = 1.5$), el sistema genera oscilaciones lentas a través de la bifurcación de Hopf y su interacción con las oscilaciones rápidas (reflejada en el PLV) dependerá del valor de G_{11} aunque no modifica la estructura de los mecanismos discutidos.

Apéndice B

Anexo de los Capítulos 2 y 3

B.1. Sobre las funciones de transferencia

Sean las funciones de activación semilineal y *softplus*,

$$\begin{aligned} S_{max}(x) &= \max(0, x), \\ S_c(x) &= \frac{1}{c} \log(1 + e^{cx}) \quad c > 0, \end{aligned} \tag{B.1}$$

respectivamente. Note dos aspectos de las funciones: 1) $\lim_{c \rightarrow \infty} S_c = S_{max}$. 2) S_c es una función con derivada continua en todo el dominio; mientras que la derivada de S_{max} no está definida en $x = 0$. La primera observación sugiere que para valores suficientemente altos de c , la dinámica de redes neuronales con funciones semilineales debería ser similar a las de *softplus*. Sin embargo, la segunda observación va en contra a esto. En esta sección, se discute cuál es el resultado de ambas observaciones en conjunto respecto a la similitud de ambas funciones.

Primero, considere el concepto de nodo activo/inactivo. En el caso de utilizar funciones semilineales, los puntos fijos del sistema dinámico (ver Ec. 2.1) pueden tomar valores no negativos. En particular, si un nodo tiene actividad $\alpha_i = 0$ debido a que $I_i < 0$, se dice que el nodo está inactivo. Las condiciones de activación de los nodos definen regiones en el espacio de las ganancias (ver Fig. 3.10) o de las entradas externas (ver Fig. A.2). En el caso de funciones *softplus*, las actividades $\alpha_i > 0$ siempre serán positivas. Entonces, si bien uno puede entender el nivel de activación por la magnitud de α_i , no existen nodos inactivos ni condiciones de activación.

La segunda diferencia se encuentra en la ecuación de estabilidad de los puntos fijos (Ec. 3.2). Si la función de transferencia S es una función con derivada continua y con inversa diferenciable (difeomorfismo), el término $S'(S^{-1}(\alpha_i))$ es un término de cambio de variable. Esto equivale a decir que si tengo dos redes neuronales con diferentes funciones de transferencias que son difeomorfismos, existe un cambio de variable que

lleva el espacio de parámetros G_{ij} de una red al espacio de parámetros de la otra. En particular, si bien $S_c \rightarrow S_{max}$, la dinámica de la red semilineal no es el límite de la dinámica de la red *softplus* cuando $c \rightarrow 0$.

Por ejemplo, considere la red de dos núcleos conectados asimétricamente (ver Fig. A.1a). En el Capítulo 3, se mostró que la bifurcación de Hopf ocurre cuando

$$|G| = 1 + (\omega_1 \tau)^2, \quad (\text{B.2})$$

para la función semilineal.

En el caso de la transferencia *softplus*, existe una modificación para esta condición de la bifurcación de Hopf

$$|G|(1 - e^{-c\alpha_1})(1 - e^{-c\alpha_2}) = 1 + (\omega_1 \tau)^2 \quad (\text{B.3})$$

donde α_i son los puntos fijos que verifican

$$e^{c\alpha_i} = 1 + e^{c(G_{ji}\alpha_j + H_i)}. \quad (\text{B.4})$$

Aunque parece que las soluciones de la ecuación en G del caso semilineal (Ec. B.3) son el límite del caso *softplus* (Ec. B.4) cuando $c \rightarrow \infty$, no es así pues α_i dependen implícitamente de G_{ij} y c .

Utilizando el cambio $\alpha'_i = \exp(c\alpha_i)$, se puede mostrar que los valores de G que verifican la Ec. B.4 crece como función de c y son mayores a la solución $|G| = 1 + (\omega_1 \tau)^2$. Es decir, que las soluciones como función de c no se aproximan al caso semilineal, aún cuando $c \rightarrow \infty$. En resumen, nodos conectados asimétricamente y con funciones tipo *softplus* necesitan ganancias sinápticas más intensas que en el caso de semilineal para generar oscilaciones.

Finalmente, cabe mencionar que para esta arquitectura existe una diferencia al usar S_{max} y S_c ($c \rightarrow \infty$) respecto al acoplamiento inter-frecuencia. En el Apéndice A, se mostró que mediante el mecanismo de excitación/inhibición periódica (PEI), la arquitectura con transferencia semilineal S_{max} genera patrones de PAC. Estos patrones observados en la dinámica fueron se deben a la aparición de oscilaciones rápidas intermitentes (i.e., PAC intermitente). Debido al proceso de rectificación involucrado en el mecanismo PEI en presencia de transferencias semilineales S_{max} , la amplitud de la oscilación rápida llega a cero en alguna fase particular del ciclo lento (ver fronteras de la región R_1 en la Fig. A.2). Por lo tanto, la oscilación rápida restablece su fase en relación con la oscilación lenta en cada ciclo. Como consecuencia, la forma de onda de la dinámica oscilatoria resultante es casi la misma en cada ciclo lento (ver Fig. A.2c), incluso cuando los ritmos lentos y rápidos tienen frecuencias independientes (i.e., alto contenido armónico debido a su forma de onda repetitiva).

En otro aspecto, se evaluó la dinámica de la red considerando ruido intrínseco (i.e., ecuación diferencial estocástica). Se observó que niveles crecientes de ruido intrínseco en este modelo con transferencia S_{max} producen una disminución concurrente de los niveles de armonicidad y PAC, sugiriendo que ambas medidas están correlacionadas por el mecanismo de rectificación asociado. Por otro lado, se observó que el mecanismo PEI en funciones de activación tipo *softplus* S_c , también provoca patrones PAC con alto contenido armónico en la dinámica. Sin embargo, cuando se incluye un ruido intrínseco, la armonicidad se reduce significativamente y la intensidad del PAC se mantiene casi sin cambios. Este resultado sugiere que el contenido armónico y la intensidad PAC no están intrínsecamente acoplados en presencia de las funciones de activación S_c , aún cuando $c \rightarrow \infty$ (datos no mostrados).

B.2. Una forma de identificar tipos de acoplamientos inter-frecuencia

Tras observar que existen configuraciones de los parámetros (G_{ij}) en las redes biológicamente plausibles (ver Apéndice A) y en la dinámica de la red BGTC (ver Capítulo 3) donde se observa acoplamiento fase-amplitud (PAC), fue natural preguntar si era posible encontrar configuraciones donde se observe otro patrón de acoplamiento (e.g., acoplamiento fase-frecuencia - PFC). En esta sección, se muestra una posible estrategia para identificar casos de osciladores capaces de generar patrones de acoplamiento fase-frecuencia y acoplamiento fase-amplitud.

Sea la ecuación de un oscilador

$$\ddot{x} = G(x, t)\dot{x} + H(x, t)x \quad (\text{B.5})$$

y considere dos variables (r, θ) tal que x puede ser expresadas como

$$x = r \cos(\theta) \quad (\text{B.6})$$

Derivando dos veces respecto al tiempo, puede demostrarse que

$$\ddot{x} = \left(2\frac{\dot{r}}{r} + \frac{\ddot{\theta}}{\dot{\theta}}\right)\dot{x} + \left(\frac{\ddot{r}}{r} - 2\left(\frac{\dot{r}}{r}\right)^2 - \dot{\theta}^2 - \frac{\ddot{\theta}}{\dot{\theta}}\frac{\dot{r}}{r}\right)x. \quad (\text{B.7})$$

Esto indica que es equivalente a resolver la Ec. B.5 en x que resolver el siguiente

sistema de ecuaciones diferenciales en (r, θ) ,

$$\begin{cases} G(r, \theta, t) = 2\frac{\dot{r}}{r} + \frac{\ddot{\theta}}{\dot{\theta}} \\ H(r, \theta, t) = \frac{\ddot{r}}{r} - 2\left(\frac{\dot{r}}{r}\right)^2 - \dot{\theta}^2 - \frac{\ddot{\theta}}{\dot{\theta}}\frac{\dot{r}}{r} \end{cases} \quad (\text{B.8})$$

A simple vista, la dificultad de problema parece aumentar pues hay dos ecuaciones de dos variables acopladas. Sin embargo, en algunos casos es útil para identificar acoplamientos. En las siguientes subsecciones, se presentan algunos ejemplos.

B.2.1. Variaciones en las constantes de tiempo

Considere dos nodos conectados con la dinámica lineal,

$$\tau \dot{x}_i = -x_i + G_j x_j \quad (\text{B.9})$$

donde $i \neq j$, $i, j = 1, 2$ y τ representa una variable temporal relacionada a la transmisión sináptica; sin embargo, no es constante. Por simplicidad, se usa el cambio $f = \tau^{-1}$, i.e.,

$$\dot{x}_i = (-x_i + G_j x_j) f \quad (\text{B.10})$$

Derivando dos veces y expresando en una sola variable x_i ($i = 1, 2$),

$$\ddot{x}_i = \left(\frac{\dot{f}}{f} - 2f \right) \dot{x}_i + f^2 (G - 1) x_i. \quad (\text{B.11})$$

Entonces, $G = \frac{\dot{f}}{f} - 2f$ y $H = f^2(G - 1)$ y por comparación directa con la Ec. B.8, resulta

$$\begin{cases} \dot{r} = -rf \\ \dot{\theta} = f\sqrt{-G} \end{cases} \quad (\text{B.12})$$

En este caso, se encuentra que la función f (i.e., variaciones de las constante de tiempo) producen la modulación de amplitud y de frecuencia del oscilador.

$$\begin{aligned} r(t) &= r_0 e^{-\int_0^t f(s) ds} \\ \theta(t) &= \theta_0 + \sqrt{-G} \int_0^t f(s) ds \end{aligned} \quad (\text{B.13})$$

B.2.2. Variaciones en las ganancias de conexión

Ahora considere que τ es constante, pero las ganancias sinápticas no lo son. Es decir,

$$\tau \dot{x}_i = -x_i + g_j(t)x_j. \quad (\text{B.14})$$

En particular, en el caso $g_i(t) = (-1)^i g(t)$, la ecuación del oscilador resulta

$$\ddot{x}_i = \left(\frac{\dot{g}}{g} - \frac{2}{\tau} \right) \dot{x}_i + \left(\frac{1}{\tau} \frac{\dot{g}}{g} - \frac{1}{\tau^2} - \frac{g^2}{\tau^2} \right) x_i. \quad (\text{B.15})$$

Transformando a variables (r, θ) se obtiene

$$\begin{cases} \dot{r} = -\frac{r}{\tau} \\ \dot{\theta} = \frac{g}{\tau} \end{cases} \quad (\text{B.16})$$

Esto equivale a decir que cuando las constantes de tiempos están fijas, la variación de las ganancias antisimétricas g generan modulación de frecuencia sobre el oscilador (sin generar modulación en amplitud),

$$\begin{aligned} r(t) &= r_0 e^{-\frac{t}{\tau}} \\ \theta(t) &= \theta_0 + \frac{1}{\tau} \int_0^t g(s) ds \end{aligned} \quad (\text{B.17})$$

B.2.3. Independencia entre acoplamientos

Considere la ecuación

$$\tau \dot{x}_i = -a_i x_i + b_j x_j \quad (\text{B.18})$$

donde $i \neq j$; $i, j = 1, 2$ y τ, a_i, b_j pueden depender del tiempo. Aplicando el cambio $A_i = \frac{a_i}{\tau}$, $B_i = \frac{b_i}{\tau}$,

$$\dot{x}_i = -A_i x_i + B_j x_j. \quad (\text{B.19})$$

Derivando la ecuación y expresando todo en función de x_i

$$\ddot{x}_i = \left[-(A_i + A_j) + \frac{\dot{B}_j}{B_j} \right] \dot{x}_i + \left[-\dot{A}_i - A_i A_j + B_i B_j + \frac{\dot{B}_j}{B_j} A_i \right] x_i \quad (\text{B.20})$$

En el caso particular, $A_i = A_j = A$, $B_i = (-1)^i B$, la ecuación resulta

$$\ddot{x}_i = \left[-2A + \frac{\dot{B}}{B} \right] \dot{x}_i + \left[-\dot{A} - A^2 - B^2 + \frac{\dot{B}}{B} A \right] x_i \quad (\text{B.21})$$

Equivalentemente, se obtiene el sistema de ecuaciones en (r, θ)

$$\begin{cases} \dot{r} = -Ar \\ \dot{\theta} = B \end{cases} \quad (\text{B.22})$$

Por lo cual, se encontró que hay modulación de amplitud y de frecuencia al igual que en el primer caso (variaciones de τ). Sin embargo, es importante señalar que la modulación de amplitud se debe a la función A , mientras que la modulación en frecuencia es consecuencia de B .

$$\begin{aligned} r(t) &= r_0 e^{-\int_0^t A(s)ds} \\ \theta(t) &= \theta_0 + \int_0^t B(s)ds \end{aligned} \quad (\text{B.23})$$

Dado que $A = \frac{a}{\tau}$, $B = \frac{b}{\tau}$, si τ es una constante y a, b son independientes entre sí, las modulaciones son independientes entre ellas. En otro caso, las funciones A, B serán dependientes y las modulaciones aparecerán concurrentemente. Cabe resaltar, que en el caso donde los b_i son constantes, no es necesaria la hipótesis de que $b_i = (-1)^i b$. Sin embargo, es necesario que el producto sea negativo y se cumplirá que $\dot{\theta} = \sqrt{B_i B_j}$

B.2.4. Mecanismo básico para la aparición de PFC

Basados a los resultados anteriores, en la Fig. B.1 se muestra una propuesta como modelo canónico para la emergencia del acoplamiento fase-frecuencia (PFC) y se compara con un modelo de red biológicamente plausible donde se observa PAC (ver Apéndice A). Note que la principal diferencia es sobre que elemento de la arquitectura influye la señal externa. Por un lado, en el caso de PAC, la señal oscilatoria de baja frecuencia funciona como estimulación sobre los nodos N_1 y N_2 cuyas dinámicas intrínsecas son oscilatorias con frecuencia mayor a la externa. Este mecanismo se discute en el Apéndice A. Por otro lado, en el caso de PFC, la señal externa funciona como modulador (flecha verde) de las características de las conexiones sinápticas $i \rightarrow j$ (i.e., ganancias, constante temporal). Estas variaciones de los parámetros puede afectar tanto en la amplitud de la dinámica intrínseca como en la frecuencia de oscilación.

Si bien no se especifica el origen de la señal externa (oscilatoria de baja frecuencia), es posible pensar en osciladores/regiones neuronales que modulan la actividad de la red $N_1 - N_2$. Entonces, una opción es extender la red considerando más núcleos y teniendo en cuenta un nuevo tipo de conexiones (flechas verdes). Estas conexiones no siguen la dinámica lineal como las conexiones inhibitorias y excitatorias entre nodos (i.e., $\sum_{i \rightarrow j} G_{ij} m_{ij}$), sino que deberán seguir dinámicas cuadráticas (e.g., $\sum_{i \rightarrow j, k} \check{G}_{ij}^k m_{ik} m_{ij}$). De tal forma, se puede interpretar que la ganancia $G_{ij} = \sum_k \check{G}_{ij}^k m_{ik}$ está modulada por otras conexiones.

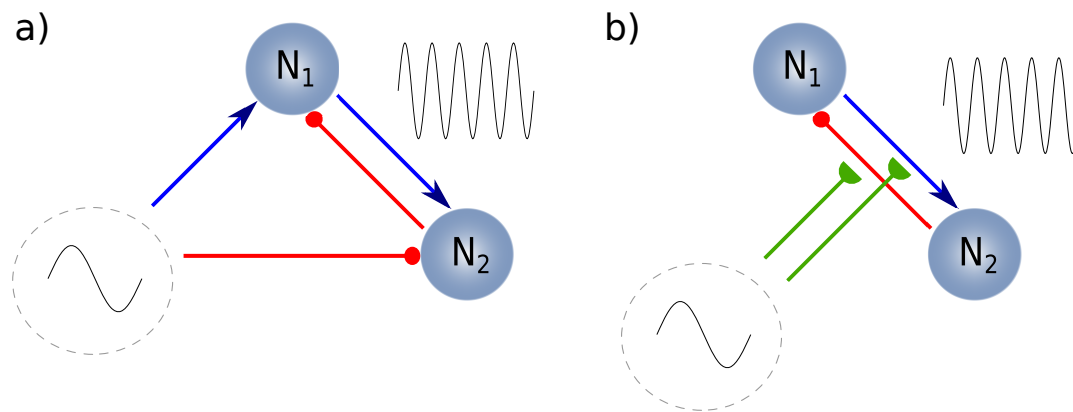


Figura B.1: Interacciones para la emergencia de acoplamiento inter-frecuencia para una red de dos núcleos. a) Fase-Amplitud. b) Fase-Frecuencia. La red $N_1 - N_2$ tiene una dinámica oscilatoria intrínseca. Una señal externa (origen sin especificar) puede modular la actividad de la red estimulando los nodos (caso a) ó modificando los parámetros de las conexiones sinápticas (caso b). Las flechas verdes del caso (b) resaltan que este tipo de modulación es distinta a la excitación/inhibición de los nodos.

Apéndice C

Anexo del Capítulo 4

C.1. Localización de la posición de los electrodos

Para la colocación de electrodos se consideró el *target* final y la trayectoria precisa. La planificación quirúrgica para la colocación de electrodos en estructuras anatómicas específicas dependía de las hipótesis preestablecidas sobre la zona de inicio y propagación de crisis. Los dos epileptólogos (NC y SK) determinaron las hipótesis previas a la implantación en base a la semiología de las crisis, evaluación de los eventos inter-ictales e ictales, imágenes de resonancia magnética (MRI 3.0 T), tomografía por emisión de positrones (PET) y evaluaciones neuropsicológicas y psiquiátricas. Por lo tanto, las posiciones de los electrodos no estaban estandarizadas. La localización exacta de cada electrodo se determinó utilizando una plataforma de computación de imagen médica gratuita y de código abierto para la investigación biomédica: 3DSlicer y Freesurfer [311].

Los electrodos de profundidad (Ad-Tech Medical Instrument Corp., Racine, WI, EE. UU.) tenían: (a) 8 o 10 contactos de platino de longitud de 2.4 mm, diámetro de 1.1 mm y distanciados a 5 o 10 mm entre ellos (b) 9 contactos de platino con 3 mm de distancia entre el primer y el segundo contacto y 5 mm de distancia entre electrodos desde el segundo hasta el último. La longitud de contacto fue de 1.57 mm y el diámetro del electrodo fue de 1.28 mm. Los electrodos se identificaron mediante una letra del alfabeto sin etiquetado estándar para cada ubicación. Los contactos dentro de un electrodo de profundidad se identificaron con números que comienzan desde el más profundo ubicado en la punta (contacto número 1) hasta la base del electrodo.

En uno de los siete pacientes (HRM011, ver Tabla C.1), se utilizaron tiras subdurales y electrodos de rejilla, junto con electrodos de profundidad.

Tabla C.1: Características clínicas de los pacientes.

Paciente Edad (ASO) Sexo	MRI PET hyp Pathol anat	Ubicación iEEG Tipo Elec (No*)	iEEG SOZ	Región cirugía	Clase de escala Engel (Seguimiento)	Núm. de Sz ** Total(Ind)	Duración Sz Media(Std)
HEC002 22(17) Femenino	Negativo r InC N/A	r F T; DM(44)	r InC	r InC cortectomía	IIC (3 años)	7(0)	104(50)
HEC005 19(5) Masculino	1 F N/A CavAng	1 F T; DM(45)	1 mFG	1 mFG lobectomía	I (2 años)	7(0)	104(40)
HEC006 19(18) Masculino	Negativo Difuso N/A	1/r T; DM(54)	1 H/B Hipp	I AH	II (5 años)	6(2)	99(29)
HEC008 36(24) Masculino	Negativo r T / 1 P O ULHC	1/r M T; DM(54)	1 Am Hipp	I AH	IIC (2 años, 8 meses)	4(0)	85(14)
HEC010 33(7) Masculino	1 F Negativo N/A	1 F T; DM(39)	1 mFG/PaOp	N/A	N/A	10(0)	47(9)
HRM011 20(6) Masculino	Negativo N/A CCD	r T P; DM(14) r T P; Str(8) r F T P O; Grd(74)	r TO Polntf	r O cortectomía	IB (4 años)	9(0)	50(86)
HRM012 29(8) Femenino	Negativo N/A CCD	1 F T P O; DM(70)	1 O bCS	1 O cortectomía	IB (4 años)	3(1)	180(86)

Anotaciones: Las edades y duración de las crisis están expresadas en años y segundos, respectivamente.

Abreviaciones: ASO, Age of Seizure Onset;

MRI, Imagen por resonancia magnética; PET hyp, Hipometabolismo detectado por tomografía por emisión de positrones; Pathol anat: Anatomía patológica.

iEEG, Electroencefalografía intracerebral; Tipo de Elec,Tipo de electrodo.

iEEG SOZ, Zona de inicio de crisis identificada desde las grabaciones de electroencefalografía intracerebral.

Sz, Crisis; Std, Standard deviation;

N/A, Not Applicable;

r, derecha; l, izquierda; F, Frontal; T, Temporal; P, Parietal; O, Occipital; TO, Temporo-Occipital; Polntf, Parieto-Occipital Inferior; M, Mediano; H, Cabeza; B, Cuerpo;

InC, Corteza insular; CavAng, Angioma cavernoso; ULHC, Capas indiferenciadas en Corteza hipocampal; CCD, Displasia citoarquitectural cortical; mFG, Giro frontal medio; Hipp, Hipocampo; Am, Amígdala; PaOp, áreas de Brodman; bCS, debajo del Suo calcarino;

AH, Amígdalohipocampectomía;

DM, Macroelectrodo profundo; Str, Tira; Grd: Grilla;

Total, Número total de crisis analizadas (espontáneas e inducidas); Ind, Número de crisis inducidas por electroestimulación.

* No, Número de contactos del electrodo unipolar implantado;

** Número de crisis analizadas en este estudio;

C.2. Decisión sobre cirugía

El área de resección quirúrgica se determinó de forma individualizada por los factores clínicos, la semiología, la evaluación visual del EEG del cuero cabelludo, los datos de resonancia magnética, la neuropsicología, la evaluación psiquiátrica y la evaluación visual de los registros de iEEG. La cirugía cerebral ablativa tenía la intención de eliminar completamente la SOZ, i.e., los sitios iEEG con el inicio de la crisis, preservando las áreas elocuentes y sus estructuras vasculares asociadas a lo largo de los límites del surco.

Uno de los siete pacientes (HEC010) incluidos en la Tabla C.1 no se sometió a cirugía de epilepsia resectiva después del estudio iEEG. Los restantes seis pacientes fueron sometidos a cirugía de epilepsia y mostraron resultados de Engel clase I-II después de la resección.

C.3. Etiquetas de las ubicación anatómica de los registros bipolares

Los canales bipolares se indican de la forma X,Y donde X e Y indican ubicaciones anatómicas con una etiqueta. En las Tablas C.3, C.4 y C.5 se presenta el listado de las etiquetas y su descripción correspondiente.

Tabla C.3: Etiquetas para las ubicaciones anatómicas de los registros bipolares del paciente HEC005.

Etiqueta	Descripción
IFL	lóbulo frontal izquierdo
aCC	corteza cingulada anterior
mFG-F2	giro frontal medio - area F2
WM,aCC-SG	materia blanca, corteza cingulada anterior - giro recto
WM,SG	materia blanca, giro recto
WM,OFC(lateral)	materia blanca, corteza orbitofrontal lateral
OFC(lateral)	corteza orbitofrontal lateral
iFG-F3	giro frontal inferior - área F3
sFG	giro frontal superior
sFG-mOFC(SG)	giro frontal superior - corteza orbitofrontal medial (giro recto)
mOFC-SG	corteza orbitofrontal medial - giro recto
ITL	lóbulo temporal izquierdo
sH-LV	hipocampo superior - ventrículo lateral
sIC	corteza insular superior

s	superior
m-T2	giro temporal medio (T2)
m	medial
mH(head)	hipocampo medio (head)
iFG-s	giro fusiforme inferior - superior

Tabla C.4: Etiquetas para las ubicaciones anatómicas de los registros bipolares del paciente HEC002.

Etiqueta	Descripción
rFL	lóbulo frontal derecho
FPO	frontal pars opercularis
iFG	inferior frontal gyrus
MC(BA6)	corteza motora (área Brodmann 6)
rTL	lóbulo temporal derecho
sAC	corteza auditiva superior
iIC	corteza insular inferior
iaIC	corteza insular inferior anterior
H	hipocampo
sIC	corteza insular superior
IC-FPO	corteza insular - frontal pars opercularis
A-B	amígdala - tronco del encéfalo
A-EC	amígdala - corteza entorrinal
TP(WM)	polo temporal (materia blanca)
TP(T1-T2)	polo temporal (T1-T2)
AC	cisterna ambiens
H(head)-AC	hipocampo (head) - cisterna ambiens
maH(head)	hipocampo medio anterior
TG(T1-T2)-FG	giro temporal (T1-T2) - giro fusiforme
TP-T2	polo temporal - T2

Tabla C.5: Etiquetas para las ubicaciones anatómicas de los registros bipolares del paciente HRM011.

Etiqueta	Descripción
rOL	lóbulo occipital derecho
VC	corteza visual

rPL	lóbulo parietal derecho
pi	posterior inferior
pIPS	surco intraparietal posterior
aIPS	surco intraparietal anterior
PostCG	giro postcentral
rTL	lóbulo temporal derecho
p	posterior
ip	inferior posterior
ia(sensitive)	inferior anterior (área sensitiva)
H	hipocampo
STG	giro temporal superior
rFL	lóbulo frontal derecho
PreCG	giro precentral
MA	área motora
BA8	área Brodmann 8

C.4. Definición de las bandas de frecuencias consideradas

Tabla C.6: Rangos para las bandas de frecuencias consideradas.

Nombre de Banda	Rango de frecuencias (Hz)
Low δ	0.1 - 1
High δ	1 - 4
δ	0.1 - 4
θ	4 - 8
α	8 - 13
Low β	13 - 18
High β	18 - 30
β	13 - 30
Low γ	30 - 60
High γ	60 - 100
γ	30 - 100
Low HFO*	100 - 250
High HFO*	250 - 500
HFO*	100 - 500

*HFO: *High Frequency Oscillations* (Oscilaciones de alta frecuencia).

C.5. Análisis de características operativas del receptor

En esta sección se presentan los resultados obtenidos del análisis de características operativas del receptor (ROC) implementado como se describe en la Sección 4.3.1. Las Figs. C.1, C.2 y C.3 muestran los resultados del análisis ROC calculado de las series temporales ictales de PLV y TLI (durante cada crisis) para los pacientes HEC005, HEC002 and HRM011, respectivamente.

Para el paciente HEC005, la Fig. C.1a muestra los valores medios de las series temporales ictales de PLV (β vs γ) con los cuales se generó la curva ROC aplicando un umbral móvil en la intensidad de PLV (ver la curva ROC en la Fig. C.1b). Note que para calcular las curvas ROC se tiene un valor medio por crisis y canal bipolar iEEG (7 crisis para el paciente HEC005, ver Tabla C.1). La Fig. C.1c muestra el AUC para las métricas PLV y TLI como función de las combinaciones de las bandas

de frecuencias (moduladora LF vs. modulada HF). La combinación LF vs. HF que maximiza el rendimiento de la clasificación (AUC) de la SOZ basada en PLV es β vs. γ . Esta combinación se indica por la flecha en la Fig. C.1c.

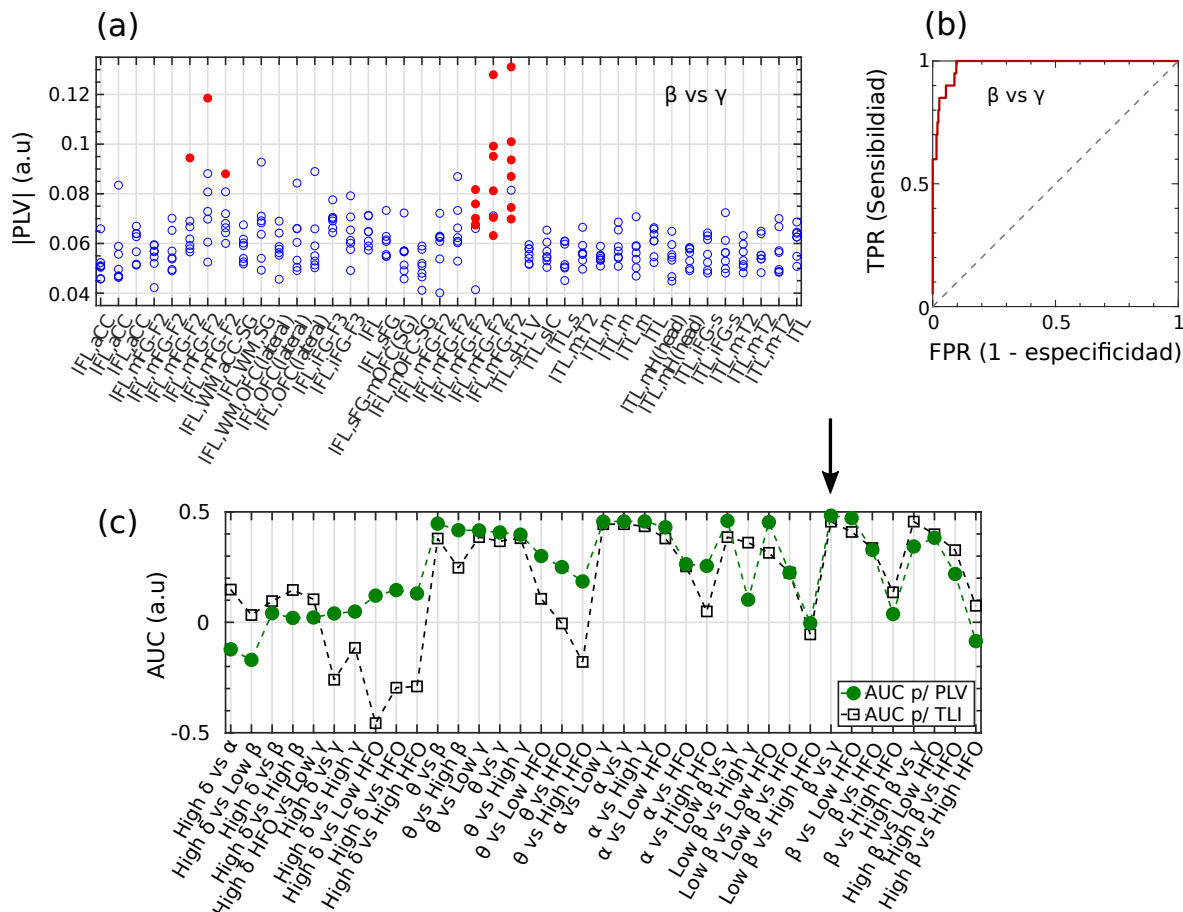


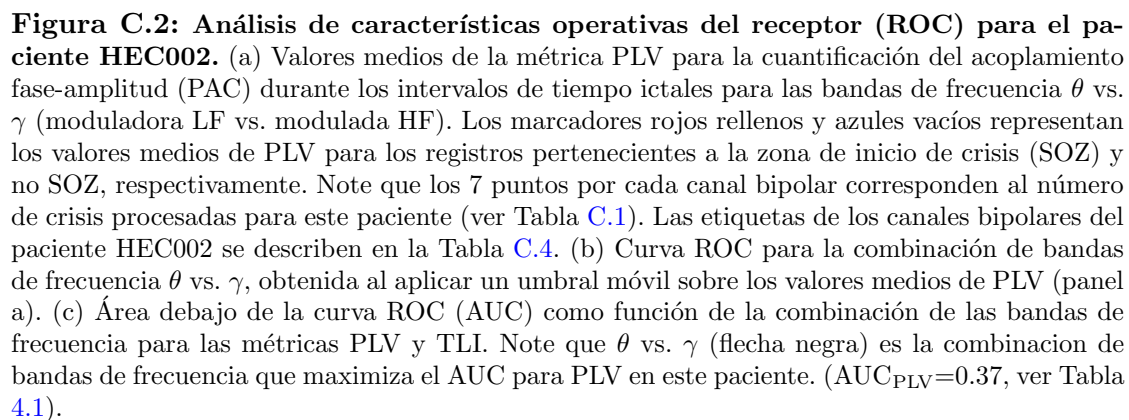
Figura C.1: Análisis de características operativas del receptor (ROC) para el paciente HEC005. (a) Valores medios de la métrica PLV para la cuantificación del acoplamiento fase-amplitud (PAC) durante los intervalos de tiempo ictales para las bandas de frecuencia β vs. γ (moduladora LF vs. modulada HF). Los marcadores rojos rellenos y azules vacíos representan los valores medios de PLV para los registros pertenecientes a la zona de inicio de crisis (SOZ) y no SOZ, respectivamente. Note que los 7 puntos por cada canal bipolar corresponden al número de crisis procesadas para este paciente (ver Tabla C.1). Las etiquetas de los canales bipolares del paciente HEC005 se describen en la Tabla C.3. (b) Curva ROC para la combinación de bandas de frecuencia β vs. γ , obtenida al aplicar un umbral móvil sobre los valores medios de PLV (panel a). (c) Área debajo de la curva ROC (AUC) como función de la combinación de las bandas de frecuencia para las métricas PLV y TLI. Note que β vs. γ (flecha negra) es la combinación de bandas de frecuencia que maximiza el AUC para PLV en este paciente. ($AUC_{PLV}=0.48$, ver Tabla 4.1).

En la Fig. C.1c, es posible distinguir máximos locales con valores de AUC similares para el caso de la métrica PLV con bandas moduladoras LF θ , α , Low β , β y High β . Más aún, los valores de AUC correspondiente a la métrica TLI reproducen cercanamente este patrón a lo largo de las bandas de frecuencia. Particularmente, cada vez que el AUC para PLV es alto, lo es para TLI. Este comportamiento emerge de la presencia de PAC armónico y puede ser interpretado como sigue. Las componentes espectrales

armónicas producidas por la actividad ictal no sinusoidal pseudoperiódica abarcan diversas bandas de frecuencias (desde θ a Low HFO) dando lugar a valores significativos de PAC armónico cuantificados por el PLV (ver Figs. 4.4, 4.3 y 4.7). Por lo tanto, un incremento de la armonicidad en los canales bipolares pertenecientes a la SOZ (respecto al resto) produce un incremento relativo similar en los valores medios de TLI y PLV cuando son calculados usando bandas de frecuencias que capturan las componentes armónicas. Como consecuencia, resultan valores altos de AUC ($AUC \approx 0.5$) para estas bandas.

Para el caso de banda moduladora High δ , los valores de AUC mostrados en la Fig. C.1 para las métricas PLV y TLI están cerca del nivel al azar ($AUC \approx 0$). Esto sugiere la ausencia de armónicos espectrales asociados a esta banda de frecuencia, lo cual es consistente con el espectrograma y espectro presentado en la Fig. 4.3.

Un análisis similar se presenta para los pacientes HEC002 y HRM011 en las Figs. C.2 y C.3, respectivamente. En el paciente HRM011, cabe destacar que el máximo valor de AUC para PLV y el mínimo valor de AUC para TLI ocurren en la combinación High δ vs. HFO (flecha en la Fig. C.3c). Esto apoya la hipótesis discutida en la Sección 4.2 respecto a la presencia de PAC no armónico en la actividad ictal en este paciente.



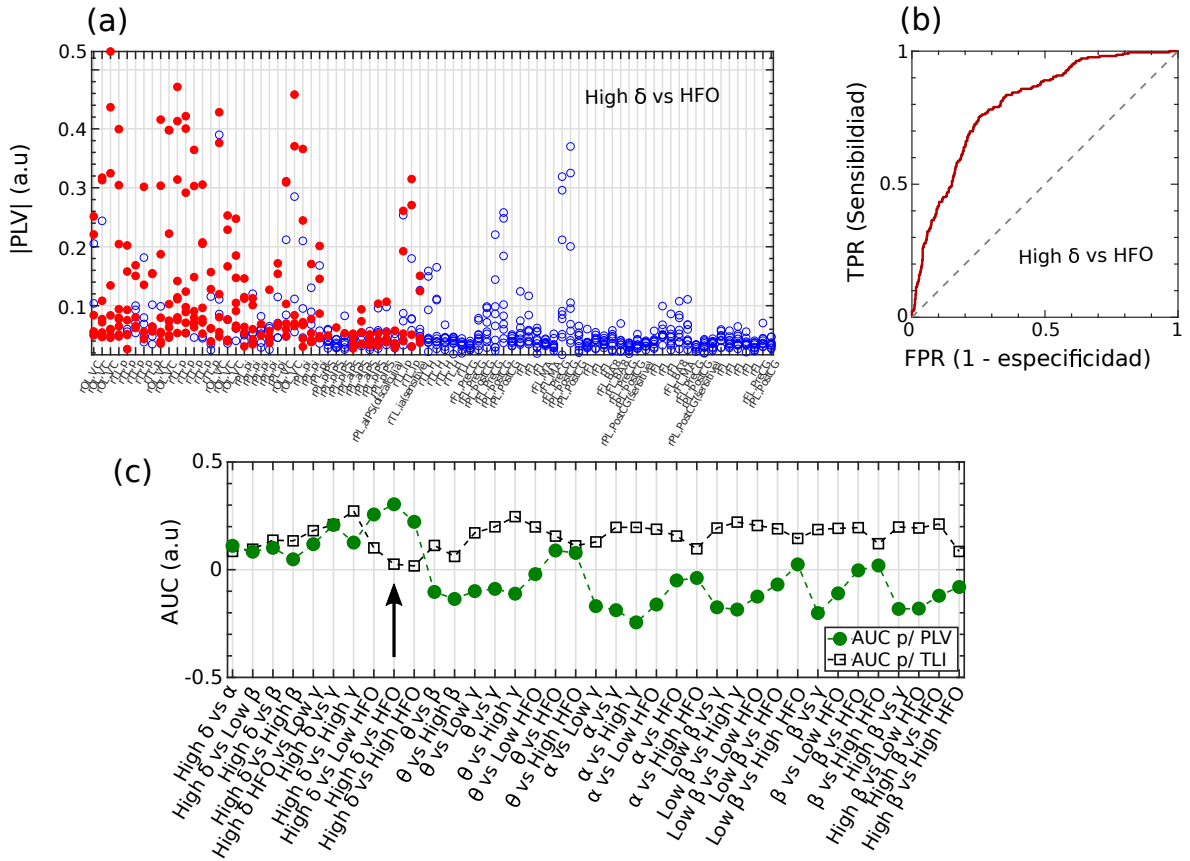


Figura C.3: Análisis de características operativas del receptor (ROC) para el paciente HRM011. (a) Valores medios de la métrica PLV para la cuantificación del acoplamiento fase-amplitud (PAC) durante los intervalos de tiempo ictales para las bandas de frecuencia High δ vs. HFO (moduladora LF vs. modulada HF). Los marcadores rojos rellenos y azules vacíos representan los valores medios de PLV para los registros pertenecientes a la zona de inicio de crisis (SOZ) y no SOZ, respectivamente. Note que los 9 puntos por cada canal bipolar corresponden al número de crisis procesadas para este paciente (ver Tabla C.1). Las etiquetas de los canales bipolares del paciente HRM011 se describen en la Tabla C.5. (b) Curva ROC para la combinación de bandas de frecuencia High δ vs. HFO, obtenida al aplicar un umbral móvil sobre los valores medios de PLV (panel a). (c) Área debajo de la curva ROC (AUC) como función de la combinación de las bandas de frecuencia para las métricas PLV y TLI. Note que High δ vs. HFO (flecha negra) es la combinación de bandas de frecuencia que maximiza el AUC para PLV en este paciente. ($AUC_{PLV}=0.30$, ver Tabla 4.1).

C.6. Análisis bivariado

Las Figs. C.4b y C.4c presentan las muestras de valores normalizados de los grupos SOZ (círculos rojos) y no SOZ (círculos azules) en el plano PAC vs. armonicidad (KLMI, TLI) para los pacientes HEC005 and HRM011. Estos valores se calcularon de los intervalos de tiempos ictales usando la combinación de bandas de frecuencias que maximiza el rendimiento (AUC) de la clasificación de la SOZ basada en PLV (ver Tabla 4.1). La Fig. C.4a muestra la distancia entre los centroides de las elipses de error en el plano (KLMI, TLI) calculadas del intervalo ictal para los siete pacientes. En la Fig. C.4a, la cruz negra indica el centroide de la elipse para las muestras no SOZ; mientras

que los marcadores de color representan los centroides de las elipses para las muestras SOZ. Es importante notar que las Figs. C.4b y C.4c y marcadores rellenos en la Fig. C.4a fueron calculados incluyendo todas las crisis de cada paciente a la vez (ver Sección 4.3.2). Por otro lado, los marcadores vacíos en la Fig. C.4a fueron obtenidos aplicando el mismo procedimiento descrito arriba a cada crisis individual. Note que la Fig. C.4 calculada en el plano (KLMI, TLI) reproduce el comportamiento observado en la Fig. 4.13 calculada en el plano (PLV, TLI). Esto sugiere que este resultado es independiente de la métrica para la cuantificación de PAC.

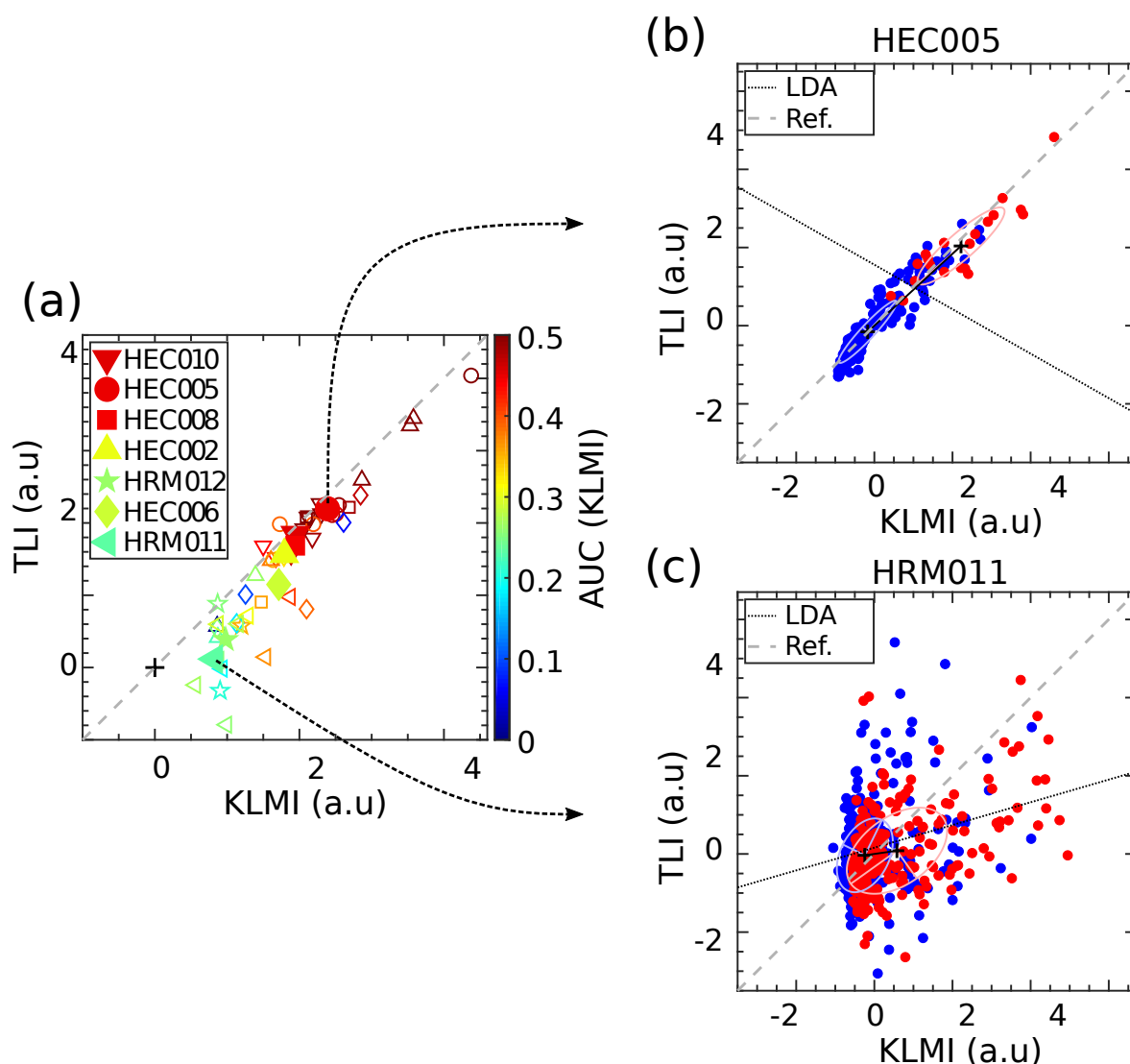


Figura C.4: Análisis bivariado implementado para el intervalo ictal. (a) Distancia entre los centroides de las elipses de error. La cruz negra en el origen indica el centro de la elipse de las muestras no SOZ; mientras que los marcadores de color representan los centroides para las elipses de las muestras SOZ. Los marcadores rellenos fueron computados usando todas las crisis de cada paciente. Por otro lado, los marcadores vacíos están asociadas a crisis individuales. (b, c) Las muestras de valores medios (KLMI, TLI) normalizados de todas las crisis de cada paciente. Con rojo y azul se indican los grupos SOZ y no SOZ, respectivamente. Los autovectores de la matriz de covarianza se muestran en la elipse correspondiente. La línea negra punteada corresponde a la frontera resultante del análisis discriminante lineal (LDA) y la línea gris es una referencia. Estos gráficos fueron calculados utilizando la combinación de bandas de frecuencias (moduladora LF vs. modulada HF) que maximiza el rendimiento (AUC) de la clasificación de la SOZ en cada paciente (ver Tabla 4.1).

Apéndice D

Cálculos del Capítulo 5

D.1. Mecanismo de cancelación polo-cero

Bajo la condición $I_i > T_i (i = 1, 2)$, el sistema está en el estado lineal (ambas neuronas están activas). Se aplica transformada de Laplace sobre las ecuaciones del modelo reducido de dos núcleos para obtener las siguientes ecuaciones algebraicas,

$$\tau_i s \hat{m}_i(s) = -\hat{m}_i + G_j \hat{m}_j(s) e^{-s\Delta_j} + \hat{H}_i(s) - \frac{T_i}{s}. \quad (\text{D.1})$$

Considerando que la arquitectura está constituida por dos poblaciones, el sistema anterior en forma matricial se escribe,

$$\begin{bmatrix} \hat{m}_1 \\ \hat{m}_2 \end{bmatrix} = \frac{1}{p(s)} \begin{bmatrix} 1 + s\mu\tau & G_2 e^{-s\Delta_2} \\ G_1 e^{-s\Delta_1} & 1 + s\tau \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{H}_1(s) - \frac{T_1}{s} \\ \hat{H}_2(s) - \frac{T_2}{s} \end{bmatrix}.$$

donde $s \in \mathbb{C}$ es la variable de Laplace y $p(s)$ está dada por la Ec. 3.4.

Se asumió que H_1 es una constante y H_2 es un tren de pulsos con periodo $\frac{1}{f_{DBS}}$, ancho de pulso δ y amplitud H_0^{DBS} . Entonces, sus transformadas de Laplace son

$$\begin{aligned} \hat{H}_1(s) &= \frac{H_1}{s}, \\ \hat{H}_2(s) &= \frac{H_0^{DBS}}{s} \frac{1 - e^{-s\delta}}{1 - e^{-s/f_{DBS}}}. \end{aligned} \quad (\text{D.2})$$

También, se asumió que el sistema tiene un polo imaginario $i\omega$, i.e. hay una raíz imaginaria de $p(s)$.

Resolviendo la ecuación $\hat{m}_1(i\omega) = 0$ en ω ,

$$\hat{H}_2(i\omega) = -\frac{1 + i\omega\mu\tau}{G_2} e^{i\omega\Delta_2} \left(\hat{H}_1(i\omega) - \frac{T_1}{i\omega} \right) + \frac{T_2}{i\omega} \quad (\text{D.3})$$

Entonces, usando la Ec. D.2, se obtuvo que

$$H_0^{DBS} \frac{\sin(\omega\delta/2)}{\sin(\omega/2f_{DBS})} e^{i\omega(\frac{1}{f_{DBS}} - \delta)/2} = -\frac{1 + i\omega\mu\tau}{G_2} e^{i\omega\Delta_2} (H_1 - T_1) + T_2 = z = |z|e^{i\phi(z)} \quad (D.4)$$

donde $z \in \mathbb{C}$ depende solamente de los parámetros de la red.

D.2. Determinación de la frecuencia de supresión

Primero, suponga que H_2 es tal que $I_1 < T_1$ para todo tiempo. Bajo esta condición, el estado estacionario del sistema está dado por $m_1 \rightarrow 0$ en la Ec. 2.4. Por otro lado, la ecuación para m_2 (Ec. 2.5) se reduce a

$$\tau_2 \dot{m}_2 = -m_2 + H_2(t) - T_2. \quad (D.5)$$

Entonces,

$$m_2(t) = e^{-\frac{t}{\tau_2}} \left(m_2(0) + \frac{1}{\tau_2} \int_0^t H_2(s) e^{\frac{s}{\tau_2}} ds - T_2 (e^{\frac{t}{\tau_2}} - 1) \right), \quad (D.6)$$

donde $m_2(0)$ es una constante de integración.

Teniendo en cuenta la periodicidad en tiempo, se puede determinar la constante $m_2(0)$ dada por la siguiente expresión

$$m_2(0) = H_0^{DBS} \frac{e^{\frac{\delta}{\tau_2}} - 1}{e^{\frac{1}{f_{DBS}\tau_2}} - 1} - T_2 \quad (D.7)$$

Dada que la entrada I_1 es menor que el umbral T_1 , se sigue que $I_1 = G_2 m_2(0) + H_1 < T_1$. Esta condición es equivalente a determinar una cota inferior para la frecuencia de estimulación f_{DBS}

$$f_{DBS} > \frac{1}{\tau_2 \log \left(1 + H_0^{DBS} \frac{G_2}{T_2 G_2 + T_1 - H_1} (e^{\frac{\delta}{\tau_2}} - 1) \right)} \quad (D.8)$$

En el límite de δ suficientemente pequeño,

$$f_{DBS} > f_s = \frac{1}{\tau_2 \log \left(1 + \frac{H_0^{DBS} \delta}{\tau_2} k \right)} \sim \frac{1}{H_0^{DBS} \delta k} \quad (D.9)$$

donde $k = \frac{G_2}{T_2 G_2 + T_1 - H_1}$

D.3. Doblamiento de periodo

Sea la dinámica de la arquitectura reducida de dos núcleos en el estado lineal (Ecs. 2.4 y 2.5),

$$\tau_i \dot{m}_i = -m_i + G_j m_j(t - \Delta_j) + H_i(t) - T_i \quad (\text{D.10})$$

donde $i \neq j$ y $i = 1, 2$.

Se expande en términos de Fourier a la solución m_i y las entradas externas H_i . Se consideró que H_i es una función T-periódica y m es una función 2T-periódica. Entonces,

$$H_i(t) = \sum_{n \in \mathbb{Z}} b_{i,n} \exp\left(\frac{2\pi n}{T} \mathbf{i}t\right), \quad (\text{D.11})$$

$$m_i(t) = \sum_{n \in \mathbb{Z}} a_{i,n} \exp\left(\frac{\pi n}{T} \mathbf{i}t\right). \quad (\text{D.12})$$

Luego, en el dominio de las frecuencias, se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones,

$$\sum_{n \in \mathbb{Z}} \exp\left(\frac{\pi n}{T} \mathbf{i}t\right) \left[a_{i,n} \left(1 + \tau_i \frac{\pi n}{T} \mathbf{i}\right) - G_j a_{j,n} \exp\left(-\frac{\pi n}{T} \mathbf{i}\Delta_j\right) \right] = \sum_{n \in \mathbb{Z}} \exp\left(\frac{2\pi n}{T} \mathbf{i}t\right) b_{i,n} - T_i. \quad (\text{D.13})$$

Por comparación de términos correspondientes a la misma frecuencia, resulta

$$a_{i,n} \left(1 + \tau_i \frac{\pi n}{T} \mathbf{i}\right) - G_j a_{j,n} \exp\left(-\frac{\pi n}{T} \mathbf{i}\Delta_j\right) = \begin{cases} b_{i,0} - T_i & n = 0 \\ 0 & n \text{ impar} \\ b_{i,n/2} & n \text{ par} \end{cases} \quad (\text{D.14})$$

En particular, m_i será 2T-periódica, si $a_{i,\pm 1} \neq 0$. Entonces, se sigue que

$$\begin{bmatrix} (1 \pm \tau_1 \frac{\pi}{T} \mathbf{i}) & -G_2 \exp(\mp \frac{\pi}{T} \mathbf{i}\Delta_2) \\ -G_1 \exp(\mp \frac{\pi}{T} \mathbf{i}\Delta_1) & (1 \pm \tau_2 \frac{\pi}{T} \mathbf{i}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_{1,\pm 1} \\ a_{2,\pm 1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (\text{D.15})$$

La ecuación anterior tiene infinitas soluciones, esto equivale a que, el determinante de la matriz es cero. Como consecuencia,

$$p(s = \frac{\pi}{T} \mathbf{i}) = 0 \Rightarrow \frac{\pi}{T} = 2\pi \left(\frac{\omega}{2\pi}\right) \Rightarrow f_d = 2\left(\frac{\omega}{2\pi}\right) \quad (\text{D.16})$$

Apéndice E

Anexo del Capítulo 6

E.1. Política totalmente exploratoria

Considere la política totalmente exploratoria $a \sim Un(\mathcal{A} = [0, A_{max}])$ y que la transición entre estados se rige por una ley de la forma $s_{t+1} = F(s_0, a_t)$. Además, considere la función de recompensa presentada en el Capítulo 6,

$$r(s, a, s') = \exp \left[\sum_{i=0}^{N-1} \alpha_i \kappa_i(s') + \alpha_N a \right] \quad (\text{E.1})$$

Dado que para cualquier tiempo t , la recompensa r_t no depende del estado s_t y, además, el estado s_{t+1} solamente depende de la acción a_t y de la condición inicial s_0 . Entonces, la recompensa acumulada R puede calcularse

$$\begin{aligned} R &= \sum_{t=0}^T r_t = \sum_{t=0}^T r(a_t, s_{t+1}) \\ &= \sum_{t=0}^T r(a_t, F(s_0, a_t)) \\ &\approx T \cdot \mathbb{E}_{a \sim Un(\mathcal{A})} [r(a, F(s_0, a))] \end{aligned} \quad (\text{E.2})$$

Por otro lado, los biomarcadores κ_i resultan una función de la amplitud a y de la condición inicial s_0 . En particular, considere

$$\kappa_i(s_0, a) = \begin{cases} \kappa_i & a \in [0, A_i) \\ 0 & a \geq A_i \end{cases} \quad (\text{E.3})$$

donde $\kappa_i \in \mathbb{R}_0^+$ y $A_i \in [0, A_{max}]$ son constantes para a pero pueden ser función de s_0 . Esta propuesta representa al caso donde un estado inicial s_0 presenta un valor de biomarcador κ_i para amplitudes de estimulación menores de un valor crítico A_i . Para amplitudes mayores a A_i , el valor del biomarcador se anula. Esto es una simplificación

a las observaciones presentadas en las Figs. 5.2, 5.11, 5.12.

$$\mathbb{E}_{a \sim Un(\mathcal{A})}[r(a, F(s_0, a))] = \frac{1}{A_{max}} \int_0^{A_{max}} \exp \left[\sum_{i=0}^{N-1} \alpha_i \kappa_i(s_0, a) + \alpha_N a \right] da \quad (\text{E.4})$$

Se ordenan los índices de los biomarcadores i de forma tal que $A_i \leq A_{i+1}$. Bajo este orden, se puede calcular la integral separando el dominio

$$\mathbb{E}_{a \sim Un(\mathcal{A})}[r(a, F(s_0, a))] = \frac{1}{A_{max}} \sum_{j=0}^N \int_{A_{j-1}}^{A_j} \exp \left[\sum_{i=j}^{N-1} \alpha_i \kappa_i + \alpha_N a \right] da \quad (\text{E.5})$$

donde $A_{-1} = 0$ y $A_N = A_{max}$. Además, basados en la condición de $\forall i : \mathcal{O}(\alpha_i \kappa_i) \sim \mathcal{O}(\alpha_N a)$, considere que $\forall i : \alpha_i \kappa_i = \alpha_N A_{max} = Z$. Entonces,

$$\mathbb{E}_{a \sim Un(\mathcal{A})}[r(a, F(s_0, a))] = \frac{e^{NZ}}{Z} \sum_{j=0}^{N-1} e^{-jZ} [e^{Zp_j} - e^{Zp_{j-1}}] + \frac{e^Z - e^{Zp_{N-1}}}{Z} \quad (\text{E.6})$$

donde $p_j = \frac{A_j}{A}$.

En la implementación del Capítulo 6, se consideró $Z = -1$ y $T = 50$. Por ejemplo, si el estado inicial era un punto fijo, los valores de A_i son nulos. Por tanto,

$$R = T(1 - e^{-1}) \approx 0,63T \approx 31 \quad (\text{E.7})$$

Este valor es consistente al observado en la Fig. 6.9.

Apéndice F

Anexo del Capítulo 7

F.1. Electrodo

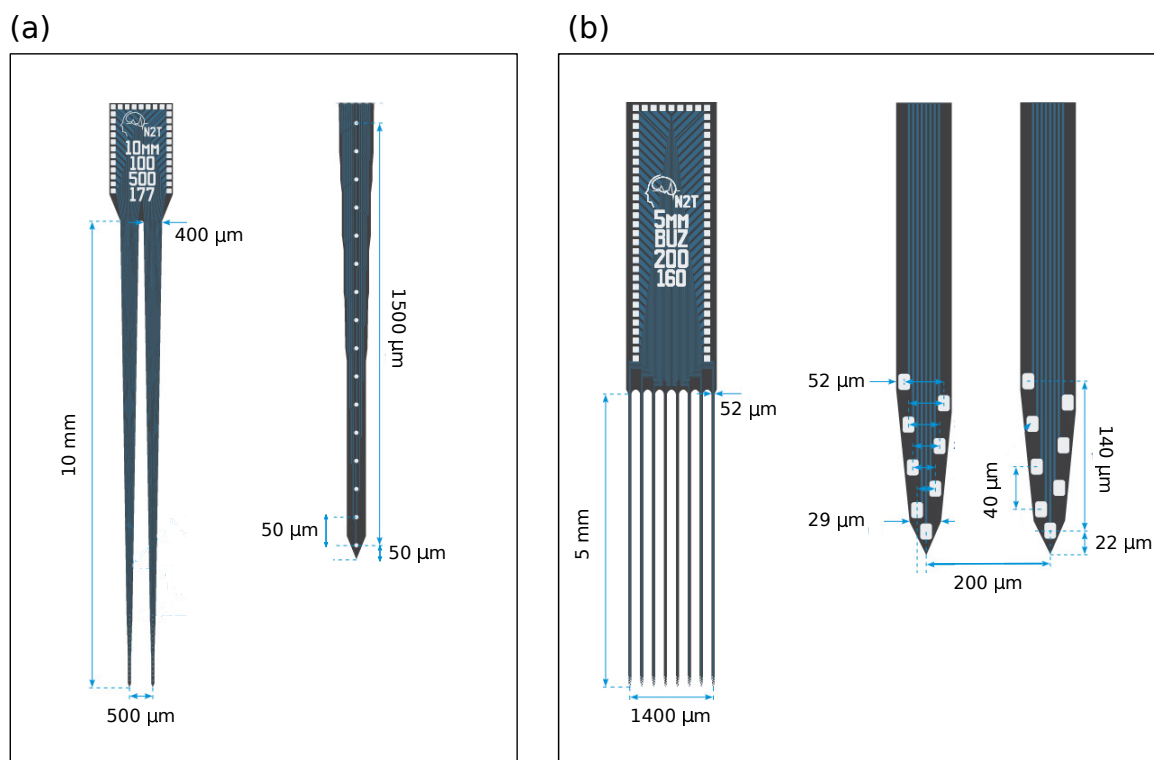


Figura F.1: Esquema de los tipos de electrodos. (a) Electrodo de 32 canales distribuidos a lo largo de 2 *shanks*. (b) Electrodo de 64 canales distribuidos en las puntas de 8 *shanks*. Estas imágenes son ediciones de la información ofrecida por la página de [NeuroNexus](#).

Bibliografía

- [1] R, C., A, C., A, F., W, P.-L., C, H. Closing the loop of deep brain stimulation, 12 2013. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24391555/>. 1, 143, 169
- [2] Steiner, H., Tseng, K.-Y. Handbook of basal ganglia structure and function. Elsevier/Academic Press, 2017. 2
- [3] Parastarfeizabadi, M., Kouzani, A. Z. Advances in closed-loop deep brain stimulation devices. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, **14**, 08 2017. 2, 19, 141, 144
- [4] Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., Lamantia, A.-S., Mooney, R. D., *et al.* Neuroscience. New York Oxford University Press, 2019. 3
- [5] Mas, C. S., Guillazo, G., Catalunya, U. O. D., Al, E. Fundamentos de neurociencia. Uoc, 2008. 3
- [6] Cuenca, E. M. Fundamentos de fisiología. Editorial Paraninfo, 2006. 4
- [7] Lanciego, J. L., Luquin, N., Obeso, J. A. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **2** (12), 10 2012. URL <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/12/a009621.abstract>. 4, 9
- [8] Beitz, J. M. Parkinson's disease: a review. *Frontiers in Bioscience*, **S6**, 65–74, 2014. 5
- [9] Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., *et al.* Global, regional, and national burden of parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *The Lancet Neurology*, **17**, 939–953, 11 2018. URL <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1474-4422%2818%2930355-7>. 5
- [10] Stafstrom, C. E., Carmant, L. Seizures and epilepsy: An overview for neuroscientists. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **5**, a022426–a022426,

- 06 2015. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4448698/#!po=3.48837>. 5, 6
- [11] Shorvon, S. D., Andermann, F., Guerrini, R. The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children. Cambridge University Press, 2011. URL https://books.google.com.ar/books?hl=es&lr=&id=BUs-AYMBbCOC&oi=fnd&pg=PR5&ots=S7b5KLAxMj&sig=Epn050W0ro_XD1Xf3C0ny3vySTU&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. 6
- [12] Hauser, W. A., Hesdorffer, D. C., America, E. F. o. Epilepsy : frequency, causes, and consequences. Landover, MD : Epilepsy Foundation of America ; New York, NY : Demos, 1990. URL <https://trove.nla.gov.au/work/6351673?q&versionId=7331949>. 6
- [13] Krames, E., Peckham, P. H., Rezai, A. R. Neuromodulation. Elsevier/Academic Press, 2009. 6
- [14] Johnson, M. D., Lim, H. H., Netoff, T. I., Connolly, A. T., Johnson, N., Roy, A., *et al.* Neuromodulation for brain disorders: Challenges and opportunities. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, **60**, 610–624, 03 2013. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3724171/>. 6
- [15] Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., de Rougemont, J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the vim thalamic nucleus for bilateral parkinson disease. *Applied neurophysiology*, **50**, 344–6, 1987. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3329873>. 6, 86, 103
- [16] Benabid, A. L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D. M., Hommel, M., *et al.* Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet (London, England)*, **337**, 403–6, 1991. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1671433>. 86, 97, 103, 104
- [17] Benabid, A. L., Pollak, P., Seigneuret, E., Hoffmann, D., Gay, E., Perret, J. Chronic vim thalamic stimulation in parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta neurochirurgica. Supplementum*, **58**, 39–44, 1993. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8109299>.
- [18] Benabid, A. L., Chabardes, S., Torres, N., Piallat, B., Krack, P., Fraix, V., *et al.* Functional neurosurgery for movement disorders: a historical perspective. *Progress in brain research*, **175**, 379–91, 2009. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660668>.

- [19] Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., *et al.* Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson's disease. *The New England journal of medicine*, **339**, 1105–11, 1998. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9770557>.
- [20] Coubes, P., Roubertie, A., Vayssiere, N., Hemm, S., Echenne, B. Treatment of dyt1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet (London, England)*, **355**, 2220–1, 2000. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881900>.
- [21] Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., *et al.* Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, **349**, 1925–1934, 11 2003. URL <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoA035275>.
- [22] Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J.-L., Krystkowiak, P., Lagrange, C., Yelnik, J., *et al.* Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *The Lancet Neurology*, **6**, 223–229, 03 2007. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442207700352>. 6
- [23] Alam, M., Capelle, H.-H., Schwabe, K., Krauss, J. K. Effect of deep brain stimulation on levodopa-induced dyskinesias and striatal oscillatory local field potentials in a rat model of parkinson's disease. *Brain stimulation*, **7**, 13–20, 2014. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24126192>. 6
- [24] Luquin, M. R., Scipioni, O., Vaamonde, J., Gershanik, O., Obeso, J. A. Levodopa-induced dyskinesias in parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, **7**, 117–24, 1992. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1350058>.
- [25] Bastide, M. F., Meissner, W. G., Picconi, B., Fasano, S., Fernagut, P.-O., Feyder, M., *et al.* Pathophysiology of l-dopa-induced motor and non-motor complications in parkinson's disease. *Progress in neurobiology*, **132**, 96–168, 2015. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209473>. 6
- [26] Williams, N. R., Foote, K. D., Okun, M. S. Subthalamic nucleus versus globus pallidus internus deep brain stimulation: Translating the rematch into clinical practice. *Movement Disorders Clinical Practice*, **1**, 24–35, 04 2014. 6
- [27] DeLong, M. R., Wichmann, T. Basal ganglia circuits as targets for neuromodulation in parkinson disease. *JAMA Neurology*, **72**, 1354, 11 2015. 6

- [28] Okun, M. S. Deep-brain stimulation for parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, **367**, 1529–1538, 10 2012. 6
- [29] Lozano, A. M., Lipsman, N. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron*, **77**, 406–24, 2013. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395370>. 6, 97
- [30] Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., *et al.* Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, **51**, 899–908, 03 2010. 7
- [31] Morrell, M. J. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*, **77**, 1295–1304, 09 2011. URL <https://n.neurology.org/content/77/13/1295.short>. 7
- [32] Kb, H., Ir, C., Wm, G., Da, T. Biomarkers and stimulation algorithms for adaptive brain stimulation, 10 2017. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29066947/>. 8, 20, 23, 142, 143
- [33] Albin, R. L., Young, A. B., Penney, J. B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, **12**, 366–375, 01 1989. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016622368990074X?via%3Dihub>. 9, 17, 105
- [34] Obeso, J. A., Rodríguez-Oroz, M. C., Benitez-Temino, B., Blesa, F. J., Guridi, J., Marin, C., *et al.* Functional organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for parkinson's disease. *Movement Disorders*, **23**, S548–S559, 2008. 9
- [35] Nambu, A., Tokuno, H., Takada, M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci. Res.*, **43** (2), 111–117, Jun 2002. 9
- [36] Swenson, R. Review of clinical and functional neuroscience. chapter 8 - motor systems, 2006. URL https://www.dartmouth.edu/~rswenson/NeuroSci/chapter_8.html. 9
- [37] Leblois, A., Boraud, T., Meissner, W., Bergman, H., Hansel, D. Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, **26** (13), 3567–83, 2006. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16571765>. 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 23, 52, 53, 105, 106, 107, 110

- [38] Wilson, H. R., Cowan, J. D. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophysical journal*, **12** (1), 1–24, Jan 1972. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4332108>. 10, 15
- [39] Shriki, O., Hansel, D., Sompolinsky, H. Rate models for conductance-based cortical neuronal networks. *Neural Computation*, **15** (8), 1809–1841, 2003. URL <https://doi.org/10.1162/08997660360675053>. 10
- [40] Hyafil, A., Giraud, A.-L., Fontolan, L., Gutkin, B. Neural cross-frequency coupling: Connecting architectures, mechanisms, and functions. *Trends in Neurosciences*, **38** (11), 725 – 740, 2015. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223615002088>. 11, 17, 23, 25, 48, 51, 55, 175
- [41] DeLong, M. R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, **13**, 281–285, 07 1990. 11, 16, 17, 105
- [42] Bergman, H., Wichmann, T., DeLong, M. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, **249**, 1436–1438, 09 1990. 11
- [43] Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., *et al.* Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *Journal of neurophysiology*, **84**, 289–300, 2000. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10899204>. 14, 105
- [44] Onslow, A. C. E., Jones, M. W., Bogacz, R. A canonical circuit for generating phase-amplitude coupling. *PLOS ONE*, **9** (8), 1–15, 08 2014. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102591>. 15, 23
- [45] Terman, D., Rubin, J. E., Yew, A. C., Wilson, C. J. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, **22**, 2963–76, 2002. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923461>. 16, 104, 105
- [46] Rubin, J. E., Terman, D. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. *Journal of computational neuroscience*, **16**, 211–35, 2004. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15114047>. 16, 104, 105
- [47] Dovzhenok, A., Rubchinsky, L. L. On the origin of tremor in parkinson’s disease. *PLoS ONE*, **7**, e41598, 07 2012. 16, 105
- [48] Holt, A. B., Netoff, T. I. Origins and suppression of oscillations in a computational model of parkinson’s disease. *Journal of computational neuroscience*,

- 37, 505–21, 2014. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099916>. 16, 104, 105, 109
- [49] Bevan, M. D., Magill, P. J., Terman, D., Bolam, J. P., Wilson, C. J. Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends in neurosciences*, **25**, 525–31, 2002. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12220881>.
- [50] Nambu, A., Tachibana, Y. Mechanism of parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia: some considerations based on our recent work. *Frontiers in systems neuroscience*, **8**, 74, 2014. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904309>.
- [51] Holgado, A. J. N., Terry, J. R., Bogacz, R. Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, **30**, 12340–52, 2010. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20844130>.
- [52] Merrison-Hort, R., Yousif, N., Njap, F., Hofmann, U. G., Burylko, O., Borisyuk, R. An interactive channel model of the basal ganglia: bifurcation analysis under healthy and parkinsonian conditions. *Journal of mathematical neuroscience*, **3**, 14, 2013. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945348>.
- [53] Pasillas-Lépine, W. Delay-induced oscillations in wilson and cowan’s model: an analysis of the subthalamo-pallidal feedback loop in healthy and parkinsonian subjects. *Biological cybernetics*, **107**, 289–308, 2013. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400597>.
- [54] Hahn, P. J., McIntyre, C. C. Modeling shifts in the rate and pattern of subthalamopallidal network activity during deep brain stimulation. *Journal of computational neuroscience*, **28**, 425–41, 2010. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20309620>. 104
- [55] Davidson, C. M., de Paor, A. M., Cagnan, H., Lowery, M. M. Analysis of oscillatory neural activity in series network models of parkinson’s disease during deep brain stimulation. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, **63**, 86–96, 2016. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26340768>. 16, 105, 106
- [56] Williams, A. H., Kim, T. H., Wang, F., Vyas, S., Ryu, S. I., Shenoy, K. V., *et al.* Unsupervised discovery of demixed, low-dimensional neural dynamics across multiple timescales through tensor component analysis. *Neuron*, **98**, 1099–1115.e8, 06 2018. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6907734/>. 19

- [57] Wichert, A. Intelligent big multimedia databases. Singapore World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 2015. 20
- [58] Huang, Y., Fong, Y. Identifying optimal biomarker combinations for treatment selection via a robust kernel method. *Biometrics*, **70**, 891–901, 08 2014. 20
- [59] Butson, C. R., McIntyre, C. C. The use of stimulation field models for deep brain stimulation programming. *Brain Stimulation*, **8**, 976–978, 09 2015. 20
- [60] Kühn, A. A., Kupsch, A., Schneider, G.-H., Brown, P. Reduction in subthalamic 8-35 hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in parkinson's disease. *The European journal of neuroscience*, **23**, 1956–60, 2006. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16623853>. 21, 22, 85, 109
- [61] Kühn, A. A., Tsui, A., Aziz, T., Ray, N., Brücke, C., Kupsch, A., *et al.* Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Experimental Neurology*, **215**, 380–387, 02 2009. 21, 22, 85, 109
- [62] Wingeier, B., Tchong, T., Koop, M. M., Hill, B. C., Heit, G., Bronte-Stewart, H. M. Intra-operative stn dbs attenuates the prominent beta rhythm in the stn in parkinson's disease. *Experimental Neurology*, **197**, 244–251, 01 2006. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16289053>. 21
- [63] Whitmer, D., de Solages, C., Hill, B., Yu, H., Henderson, J. M., Bronte-Stewart, H. High frequency deep brain stimulation attenuates subthalamic and cortical rhythms in parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, **6**, 2012. 21
- [64] Marsden, J., Limousin-Dowsey, P., Fraix, V., Pollak, P., Odin, P., Brown, P. Intermuscular coherence in parkinson's disease: effects of subthalamic nucleus stimulation. *Neuroreport*, **12**, 1113–1117, 05 2001. URL <https://insights.ovid.com/article/00001756-200105080-00013>. 21
- [65] MacKinnon, C. D., Webb, R. M., Silberstein, P., Tisch, S., Asselman, P., Limousin, P., *et al.* Stimulation through electrodes implanted near the subthalamic nucleus activates projections to motor areas of cerebral cortex in patients with parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, **21**, 1394–1402, 03 2005. 21
- [66] Hammond, C., Bergman, H., Brown, P. Pathological synchronization in parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in neurosciences*, **30**, 357–64, 2007. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532060>. 21, 85

- [67] Savasta, M., Carcenac, C., Boulet, S. Mechanisms of high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in parkinson's disease: From local to distal effects on the basal ganglia network. *Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease*, 09 2011. 21, 85
- [68] Eusebio, A., Cagnan, H., Brown, P. Does suppression of oscillatory synchronisation mediate some of the therapeutic effects of dbs in patients with parkinson's disease? *Frontiers in integrative neuroscience*, **6**, 47, 2012. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22787444>. 22, 85, 109
- [69] Weinberger, M., Mahant, N., Hutchison, W. D., Lozano, A. M., Moro, E., Hodaie, M., *et al.* Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in parkinson's disease. *Journal of neurophysiology*, **96**, 3248–56, 2006. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005611>. 22, 85, 109
- [70] Little, S., Brown, P. What brain signals are suitable for feedback control of deep brain stimulation in parkinson's disease? *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1265**, 9–24, 07 2012. 22, 144
- [71] Neumann, W.-J., Kühn, A. A. Subthalamic beta power-unified parkinson's disease rating scale iii correlations require akinetic symptoms. *Movement Disorders*, **32**, 175–176, 11 2016. 22
- [72] Neumann, W.-J., Turner, R. S., Blankertz, B., Mitchell, T., Kühn, A. A., Richardson, R. M. Toward electrophysiology-based intelligent adaptive deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics*, **16**, 105–118, 01 2019. URL <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13311-018-00705-0>. 22
- [73] Tinkhauser, G., Pogosyan, A., Tan, H., Herz, D. M., Kühn, A. A., Brown, P. Beta burst dynamics in parkinson's disease off and on dopaminergic medication. *Brain*, **140**, 2968–2981, 10 2017. 22
- [74] Lofredi, R., Neumann, W., Brücke, C., Huebl, J., Krauss, J. K., Schneider, G., *et al.* Pallidal beta bursts in parkinson's disease and dystonia. *Movement Disorders*, **34**, 420–424, 11 2018. 22
- [75] Stein, E., Bar-Gad, I. Beta oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism. *Experimental Neurology*, **245**, 52–59, 07 2013. 22
- [76] Dellavale, D., Rosselló, J. M. Cross-frequency couplings in non-sinusoidal dynamics of interacting oscillators: Acoustic estimation of the radial position and spatial stability of nonlinear oscillating bubbles. *Ultrasonics Sonochemistry*,

- 51, 424 – 438, 2019. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350417718302529>. 22, 48
- [77] Walker, J. J., Terry, J. R., Lightman, S. L. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, **277** (1688), 1627–1633, 2010. URL <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rspb.2009.2148>. 22
- [78] Dietrich, J. W., Landgrafe, G., Fotiadou, E. H. TSH and Thyrotropic Agonists: Key Actors in Thyroid Homeostasis. *J Thyroid Res*, **2012**, 351864, 2012.
- [79] Hoermann, R., Midgley, J. E. M., Larisch, R., Dietrich, J. W. Homeostatic control of the thyroid-pituitary axis: Perspectives for diagnosis and treatment. *Frontiers in Endocrinology*, **6**, 177, 2015. URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2015.00177>. 22
- [80] Ieva, A. D., Schmitz, E. M., Cusimano, M. D. Analysis of intracranial pressure: Past, present, and future. *The Neuroscientist*, **19** (6), 592–603, 2013. URL <https://doi.org/10.1177/1073858412474845>, pMID: 23389057. 22
- [81] Yang, Y., Lin, C. Vehicle-bridge interaction dynamics and potential applications. *Journal of Sound and Vibration*, **284** (1), 205 – 226, 2005. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022460X04005863>. 22
- [82] Laskar, F. I., Pallamraju, D., Veenadhari, B. Vertical coupling of atmospheres: dependence on strength of sudden stratospheric warming and solar activity. *Earth, Planets and Space*, **66** (1), 94, Aug 2014. URL <https://doi.org/10.1186/1880-5981-66-94>. 22
- [83] Eswaraiah, S., Kim, Y. H., Lee, J., Ratnam, M. V., Rao, S. V. B. Effect of southern hemisphere sudden stratospheric warmings on antarctica mesospheric tides: First observational study. *Journal of Geophysical Research: Space Physics*, **123** (3), 2127–2140, 2018. URL <https://agupubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/2017JA024839>.
- [84] Paluš, M. Multiscale atmospheric dynamics: Cross-frequency phase-amplitude coupling in the air temperature. *Phys. Rev. Lett.*, **112**, 078702, Feb 2014. URL <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.112.078702>. 22
- [85] Hathaway, D. H. The solar cycle. *Living Reviews in Solar Physics*, **7** (1), 1, Mar 2010. URL <https://doi.org/10.12942/lrsp-2010-1>. 22
- [86] Shapoval, A., Le Mouél, J.-L., Shnirman, M., Courtillot, V. Dynamics of sunspot series on time scales from days to years: Correlation of sunspot births, variable

- lifetimes, and evolution of the high-frequency spectral component. *Journal of Geophysical Research: Space Physics*, **122** (12), 11,874–11,887, 2017. URL <https://agupubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/2017JA024430>. 22, 48
- [87] Fries, P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, **9** (10), 474 – 480, 2005. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661305002421>. 23, 48
- [88] Jensen, O., Colgin, L. L. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends in Cognitive Sciences*, **11** (7), 267 – 269, 2007. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661307001271>.
- [89] Canolty, R. T., Knight, R. T. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends in Cognitive Sciences*, **14** (11), 506–515, 2010. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661310002068>. 23, 55
- [90] Bragin, A., Jando, G., Nadasdy, Z., Hetke, J., Wise, K., Buzsaki, G. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci.*, **15** (1 Pt 1), 47–60, Jan 1995. 23, 24
- [91] Lakatos, P., Shah, A. S., Knuth, K. H., Ulbert, I., Karmos, G., Schroeder, C. E. An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, **94** (3), 1904–1911, 2005. URL <https://doi.org/10.1152/jn.00263.2005>, pMID: 15901760. 23, 24
- [92] Palva, J. M., Palva, S., Kaila, K. Phase synchrony among neuronal oscillations in the human cortex. *Journal of Neuroscience*, **25** (15), 3962–3972, 2005. URL <http://www.jneurosci.org/content/25/15/3962>.
- [93] Canolty, R. T., Edwards, E., Dalal, S. S., Soltani, M., Nagarajan, S. S., Kirsch, H. E., *et al.* High Gamma Power Is Phase-Locked to Theta Oscillations in Human Neocortex. *Science*, **313** (5793), 1626–1628, 2006. URL <http://science.sciencemag.org/content/313/5793/1626>. 23, 24, 55, 60
- [94] Tort, A. B. L., Kramer, M. A., Thorn, C., Gibson, D. J., Kubota, Y., Graybiel, A. M., *et al.* Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a t-maze task. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105** (51), 20517–20522, 2008. URL <https://www.pnas.org/content/105/51/20517>. 33, 60

- [95] Lakatos, P., Karmos, G., Mehta, A. D., Ulbert, I., Schroeder, C. E. Entrainment of neuronal oscillations as a mechanism of attentional selection. *Science*, **320** (5872), 110–113, 2008. URL <http://science.sciencemag.org/content/320/5872/110>.
- [96] He, B. J., Zempel, J. M., Snyder, A. Z., Raichle, M. E. The temporal structures and functional significance of scale-free brain activity. *Neuron*, **66** (3), 353–369, May 2010. [23](#), [24](#), [59](#)
- [97] Ray, S., Maunsell, J. H. Differences in gamma frequencies across visual cortex restrict their possible use in computation. *Neuron*, **67** (5), 885–896, Sep 2010.
- [98] Jensen, O., Mazaheri, A. Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: Gating by inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, **4**, 186, 2010. URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2010.00186>.
- [99] Scheffer-Teixeira, R., Belchior, H., Caixeta, F. V., Souza, B. C., Ribeiro, S., Tort, A. B. Theta phase modulates multiple layer-specific oscillations in the CA1 region. *Cereb. Cortex*, **22** (10), 2404–2414, Oct 2012. [23](#)
- [100] Lisman, J. E., Jensen, O. The Theta - Gamma neural code. *Neuron*, **77** (6), 1002–1016, Mar 2013.
- [101] Takeuchi, S., Mima, T., Murai, R., Shimazu, H., Isomura, Y., Tsujimoto, T. Gamma Oscillations and Their Cross-frequency Coupling in the Primate Hippocampus during Sleep. *Sleep*, **38** (7), 1085–1091, 07 2015. URL <https://dx.doi.org/10.5665/sleep.4818>.
- [102] Richardson, A. G., Liu, X., Weigand, P. K., Hudgins, E. D., Stein, J. M., Das, S. R., *et al.* Hippocampal gamma-slow oscillation coupling in macaques during sedation and sleep. *Hippocampus*, **27** (11), 1125–1139, 2017. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hipo.22757>. [23](#)
- [103] Vaz, A. P., Yaffe, R. B., Wittig, J. H., Inati, S. K., Zaghloul, K. A. Dual origins of measured phase-amplitude coupling reveal distinct neural mechanisms underlying episodic memory in the human cortex. *NeuroImage*, **148**, 148 – 159, 2017. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917300010>. [24](#), [48](#), [55](#), [82](#)
- [104] Helfrich, R. F., Huang, M., Wilson, G., Knight, R. T. Prefrontal cortex modulates posterior alpha oscillations during top-down guided visual perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114** (35), 9457–9462, 2017. URL <https://www.pnas.org/content/114/35/9457>. [23](#)

- [105] Gans, F., Schumann, A. Y., Kantelhardt, J. W., Penzel, T., Fietze, I. Cross-modulated amplitudes and frequencies characterize interacting components in complex systems. *Phys. Rev. Lett.*, **102**, 098701, Mar 2009. URL <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.102.098701>.
- [106] Mukamel, E. A., Pirondini, E., Babadi, B., Wong, K. F. K., Pierce, E. T., Harrell, P. G., *et al.* A transition in brain state during propofol-induced unconsciousness. *Journal of Neuroscience*, **34** (3), 839–845, 2014. URL <http://www.jneurosci.org/content/34/3/839>.
- [107] Purdon, P. L., Pierce, E. T., Mukamel, E. A., Prerau, M. J., Walsh, J. L., Wong, K. F. K., *et al.* Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110** (12), E1142–E1151, 2013. URL <https://www.pnas.org/content/110/12/E1142>.
- [108] Soplata, A. E., McCarthy, M. M., Sherfey, J., Lee, S., Purdon, P. L., Brown, E. N., *et al.* Thalamocortical control of propofol phase-amplitude coupling. *PLOS Computational Biology*, **13** (12), 1–24, 12 2017. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005879>.
- [109] Voytek, B., Canolty, R., Shestyuk, A., Crone, N., Parvizi, J., Knight, R. Shifts in gamma phase-amplitude coupling frequency from theta to alpha over posterior cortex during visual tasks. *Frontiers in Human Neuroscience*, **4**, 191, 2010. URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2010.00191>. 55
- [110] Fell, J., Axmacher, N. The role of phase synchronization in memory processes. *Nat. Rev. Neurosci.*, **12** (2), 105–118, Feb 2011.
- [111] Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., Walker, M. P. Old Brains Come Uncoupled in Sleep: Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. *Neuron*, **97** (1), 221–230, Jan 2018.
- [112] Bergmann, T. O., Born, J. Phase-Amplitude Coupling: A General Mechanism for Memory Processing and Synaptic Plasticity? *Neuron*, **97** (1), 10–13, Jan 2018. 23, 55
- [113] López-Azcárate, J., Tainta, M., Rodríguez-Oroz, M. C., Valencia, M., González, R., Guridi, J., *et al.* Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in parkinson’s disease. *Journal of Neuroscience*, **30** (19), 6667–6677, 2010. URL <http://www.jneurosci.org/content/30/19/6667>. 23

- [114] de Hemptinne, C., Ryapolova-Webb, E. S., Air, E. L., Garcia, P. A., Miller, K. J., Ojemann, J. G., *et al.* Exaggerated phase–amplitude coupling in the primary motor cortex in parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110** (12), 4780–4785, 2013. URL <https://www.pnas.org/content/110/12/4780>. 23, 52, 53
- [115] Weiss, S. A., Banks, G. P., McKhann, J., Guy M., Goodman, R. R., Emerson, R. G., Trevelyan, A. J., *et al.* Ictal high frequency oscillations distinguish two types of seizure territories in humans. *Brain*, **136** (12), 3796–3808, 10 2013. 55, 56, 81
- [116] de Hemptinne, C., Swann, N. C., Ostrem, J. L., Ryapolova-Webb, E. S., San Luciano, M., Galifianakis, N. B., *et al.* Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson’s disease. *Nat. Neurosci.*, **18** (5), 779–786, May 2015. 23, 52
- [117] Amiri, M., Frauscher, B., , Gotman, J. Phase-Amplitude Coupling Is Elevated in Deep Sleep and in the Onset Zone of Focal Epileptic Seizures. *Frontiers in Human Neuroscience*, **10** (387), 2016. URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2016.00387>. 81
- [118] Cole, S. R., van der Meij, R., Peterson, E. J., de Hemptinne, C., Starr, P. A., Voytek, B. Nonsinusoidal beta oscillations reflect cortical pathophysiology in parkinson’s disease. *Journal of Neuroscience*, **37** (18), 4830–4840, 2017. URL <http://www.jneurosci.org/content/37/18/4830>. 23, 24, 25, 52
- [119] Ahnaou, A., Huysmans, H., Biermans, R., Manyakov, N. V., Drinkenburg, W. H. I. M. Ketamine: differential neurophysiological dynamics in functional networks in the rat brain. *Transl Psychiatry*, **7** (9), e1237, 09 2017. 23, 48
- [120] Kramer, M. A., Tort, A. B., Kopell, N. J. Sharp edge artifacts and spurious coupling in eeg frequency comodulation measures. *Journal of Neuroscience Methods*, **170** (2), 352 – 357, 2008. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027008000538>. 23, 24, 48
- [121] Penny, W., Duzel, E., Miller, K., Ojemann, J. Testing for nested oscillation. *Journal of Neuroscience Methods*, **174** (1), 50 – 61, 2008. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027008003816>. 55
- [122] Onslow, A. C., Bogacz, R., Jones, M. W. Quantifying phase–amplitude coupling in neuronal network oscillations. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **105** (1), 49 – 57, 2011. URL <http://www.sciencedirect.com/science/>

- [article/pii/S0079610710000751](#), brainModes: The role of neuronal oscillations in health and disease.
- [123] Dvorak, D., Fenton, A. A. Toward a proper estimation of phase–amplitude coupling in neural oscillations. *Journal of Neuroscience Methods*, **225**, 42 – 56, 2014. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027014000132>. 23, 24, 48
 - [124] Sotero, R. C. Topology, cross-frequency, and same-frequency band interactions shape the generation of phase-amplitude coupling in a neural mass model of a cortical column. *PLOS Computational Biology*, **12** (11), 1–29, 11 2016. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005180>. 23
 - [125] Velarde, O. M., Urdapilleta, E., Mato, G., Dellavale, D. Bifurcation structure determines different phase-amplitude coupling patterns in the activity of biologically plausible neural networks. *NeuroImage*, **202**, 116031, 2019. 23
 - [126] Shimamoto, S. A., Ryapolova-Webb, E. S., Ostrem, J. L., Galifianakis, N. B., Miller, K. J., Starr, P. A. Subthalamic nucleus neurons are synchronized to primary motor cortex local field potentials in parkinson’s disease. *Journal of Neuroscience*, **33** (17), 7220–7233, 2013. URL <http://www.jneurosci.org/content/33/17/7220>. 23
 - [127] Connolly, A. T., Jensen, A. L., Bello, E. M., Netoff, T. I., Baker, K. B., Johnson, M. D., *et al.* Modulations in oscillatory frequency and coupling in globus pallidus with increasing parkinsonian severity. *Journal of Neuroscience*, **35** (15), 6231–6240, 2015. URL <http://www.jneurosci.org/content/35/15/6231>.
 - [128] van Wijk, B. C., Beudel, M., Jha, A., Oswal, A., Foltynie, T., Hariz, M. I., *et al.* Subthalamic nucleus phase–amplitude coupling correlates with motor impairment in parkinson’s disease. *Clinical Neurophysiology*, **127** (4), 2010 – 2019, 2016. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245716000468>. 23, 52
 - [129] Schroll, H., Hamker, F. Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy. *Frontiers in Systems Neuroscience*, **7**, 122, 2013. URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2013.00122>. 23
 - [130] Velarde, O. M., Mato, G., Dellavale, D. Mechanisms for pattern specificity of deep-brain stimulation in parkinson’s disease. *PLOS ONE*, **12** (8), 1–30, 08 2017. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182884>. 23, 52, 53

- [131] Aru, J., Aru, J., Priesemann, V., Wibral, M., Lana, L., Pipa, G., *et al.* Untangling cross-frequency coupling in neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, **31**, 51 – 61, 2015. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438814001640>, sI: Brain rhythms and dynamic coordination. 24, 25
- [132] Jones, S. R. When brain rhythms aren't 'rhythmic': implication for their mechanisms and meaning. *Current Opinion in Neurobiology*, **40**, 72 – 80, 2016. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438816300769>, systems neuroscience. 24
- [133] van Driel, J., Cox, R., Cohen, M. X. Phase-clustering bias in phase–amplitude cross-frequency coupling and its removal. *Journal of Neuroscience Methods*, **254**, 60 – 72, 2015. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016502701500268X>. 24, 48, 59, 72
- [134] Jensen, O., Spaak, E., Park, H. Discriminating valid from spurious indices of phase-amplitude coupling. *eNeuro*, **3** (6), 2016. URL <http://www.eneuro.org/content/3/6/ENEURO.0334-16.2016>. 24, 48
- [135] Gerber, E. M., Sadeh, B., Ward, A., Knight, R. T., Deouell, L. Y. Non-sinusoidal activity can produce cross-frequency coupling in cortical signals in the absence of functional interaction between neural sources. *PLOS ONE*, **11** (12), 1–19, 12 2016. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167351>.
- [136] Lozano-Soldevilla, D., ter Huurne, N., Oostenveld, R. Neuronal oscillations with non-sinusoidal morphology produce spurious phase-to-amplitude coupling and directionality. *Frontiers in Computational Neuroscience*, **10**, 87, 2016. URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncom.2016.00087>.
- [137] Cole, S. R., Voytek, B. Brain Oscillations and the Importance of Waveform Shape. *Trends in Cognitive Sciences (Regul. Ed.)*, **21** (2), 137–149, 02 2017. 24, 25, 55
- [138] Izhikevich, E. M. Dynamical Systems in Neuroscience: the Geometry of Excitability and Bursting. MIT Press, 2014. 28, 152, 165
- [139] Kuznetsov, Y. A. Elements of applied bifurcation theory. Springer, 1998. 28, 29, 41, 44, 49
- [140] Tort, A. B. L., Komorowski, R., Eichenbaum, H., Kopell, N. Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *Journal of Neurophysiology*, **104** (2), 1195–1210, 2010. URL <https://doi.org/10.1152/jn.00106.2010>, pMID: 20463205. 32, 33, 38, 48, 50, 55

- [141] Aydore, S., Pantazis, D., Leahy, R. M. A note on the phase locking value and its properties. *NeuroImage*, **74**, 231 – 244, 2013. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913001286>. 33
- [142] Cohen, M. X. Analyzing neural time series data : theory and practice. MIT Press, 2014. 33, 38, 59, 60, 72
- [143] Huelsemann, M. J., Naumann, E., Rasch, B. Quantification of phase-amplitude coupling in neuronal oscillations: Comparison of phase-locking value, mean vector length, and modulation index. *bioRxiv*, 2018. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/03/28/290361>. 33
- [144] Tort, A. B. L., Komorowski, R. W., Manns, J. R., Kopell, N. J., Eichenbaum, H. Theta–gamma coupling increases during the learning of item–context associations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **106** (49), 20942–20947, 2009. URL <https://www.pnas.org/content/106/49/20942>. 33
- [145] Kullback, S., Leibler, R. A. On information and sufficiency. *Ann. Math. Statist.*, **22** (1), 79–86, 03 1951. URL <https://doi.org/10.1214/aoms/1177729694>. 34
- [146] Tass, P., Rosenblum, M. G., Weule, J., Kurths, J., Pikovsky, A., Volkmann, J., *et al.* Detection of $n : m$ Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography. *Physical Review Letters*, **81** (0), 3291–3294, Oct 1998. 36, 55
- [147] Guckenheimer, J. M., Holmes, P. Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields. Springer, 2002. 36
- [148] Mazzoni, A., Panzeri, S., Logothetis, N. K., Brunel, N. Encoding of naturalistic stimuli by local field potential spectra in networks of excitatory and inhibitory neurons. *PLOS Computational Biology*, **4** (12), 1–20, 12 2008. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000239>. 48
- [149] Hyafil, A., Fontolan, L., Kabdebon, C., Gutkin, B., Giraud, A.-L. Speech encoding by coupled cortical theta and gamma oscillations. *eLife*, **4**, e06213, may 2015. URL <https://doi.org/10.7554/eLife.06213>. 48
- [150] White, J. A., Banks, M. I., Pearce, R. A., Kopell, N. J. Networks of interneurons with fast and slow gamma-aminobutyric acid type a (gaba_a) kinetics provide substrate for mixed gamma-theta rhythm. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **97** (14), 8128–8133, 2000. URL <https://www.pnas.org/content/97/14/8128>. 49

- [151] Kramer, M. A., Roopun, A. K., Carracedo, L. M., Traub, R. D., Whittington, M. A., Kopell, N. J. Rhythm generation through period concatenation in rat somatosensory cortex. *PLOS Computational Biology*, **4** (9), 1–16, 09 2008. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000169>. 49
- [152] Wulff, P., Ponomarenko, A. A., Bartos, M., Korotkova, T. M., Fuchs, E. C., Bähner, F., *et al.* Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **106** (9), 3561–3566, 2009. URL <https://www.pnas.org/content/106/9/3561>. 49
- [153] Hyafil, A. Misidentifications of specific forms of cross-frequency coupling: three warnings. *Frontiers in Neuroscience*, **9**, 370, 2015. URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2015.00370>. 51
- [154] Fontolan, L., Krupa, M., Hyafil, A., Gutkin, B. Analytical insights on theta-gamma coupled neural oscillators. *The Journal of Mathematical Neuroscience*, **3** (1), 16, Aug 2013. URL <https://doi.org/10.1186/2190-8567-3-16>. 51
- [155] Sase, T., Katori, Y., Komuro, M., Aihara, K. Bifurcation analysis on phase-amplitude cross-frequency coupling in neural networks with dynamic synapses. *Frontiers in Computational Neuroscience*, **11**, 18, 2017. URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncom.2017.00018>. 51
- [156] Benes, G. N., Barry, A. M., Kaper, T. J., Kramer, M. A., Burke, J. An elementary model of torus canards. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, **21** (2), 023131, 2011. URL <https://doi.org/10.1063/1.3592798>. 51
- [157] Krupa, M., Vidal, A., Desroches, M., Clément, F. Mixed-mode oscillations in a multiple time scale phantom bursting system. *arXiv e-prints*, arXiv:1202.2705, Feb 2012.
- [158] Mitry, J., McCarthy, M., Kopell, N., Wechselberger, M. Excitable neurons, firing threshold manifolds and canards. *J Math Neurosci*, **3** (1), 12, Aug 2013.
- [159] Burke, J., Desroches, M., Barry, A. M., Kaper, T. J., Kramer, M. A. A showcase of torus canards in neuronal bursters. *The Journal of Mathematical Neuroscience*, **2** (1), 3, Feb 2012. URL <https://doi.org/10.1186/2190-8567-2-3>. 51
- [160] Tsiokos, C., Malekmohammadi, M., AuYong, N., Pouratian, N. Pallidal low beta-low gamma phase-amplitude coupling inversely correlates with parkinson disease symptoms. *Clinical Neurophysiology*, **128** (11), 2165 – 2178, 2017. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245717309185>. 52

- [161] Sanders, T. H., Devergnas, A., Wichmann, T., Clements, M. A. Canonical correlation to estimate the degree of parkinsonism from local field potential and electroencephalographic signals. *En: 2013 6th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, págs. 158–161. 2013. [52](#)
- [162] Gunduz, A., Morita, H., Rossi, P. J., Allen, W. L., Alterman, R. L., Bronte-Stewart, H., *et al.* Proceedings of the second annual deep brain stimulation think tank: What's in the pipeline. *International Journal of Neuroscience*, **125** (7), 475–485, 2015. URL <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.999268>, pMID: 25526555. [52](#)
- [163] Alhourani, A., Crammond, D. J., Kondylis, E. D., Randazzo, M. J., Wozny, T. A., Lipski, W. J., *et al.* Movement-related dynamics of cortical oscillations in Parkinson's disease and essential tremor. *Brain*, **139** (8), 2211–2223, 06 2016. URL <https://dx.doi.org/10.1093/brain/aww144>. [52](#)
- [164] West, T. O., Berthouze, L., Halliday, D. M., Litvak, V., Sharott, A., Magill, P. J., *et al.* Propagation of beta/gamma rhythms in the cortico-basal ganglia circuits of the parkinsonian rat. *Journal of Neurophysiology*, **119** (5), 1608–1628, 2018. URL <https://doi.org/10.1152/jn.00629.2017>, pMID: 29357448. [52](#)
- [165] Nagasawa, T., Juhász, C., Rothermel, R., Hoechstetter, K., Sood, S., Asano, E. Spontaneous and Visually Driven High-Frequency Oscillations in the Occipital Cortex: Intracranial Recording in Epileptic Patients. *Human Brain Mapping*, **33** (3), 569–583, 2012. [55](#)
- [166] Nakatani, C., Raffone, A., van Leeuwen, C. Efficiency of Conscious Access Improves with Coupling of Slow and Fast Neural Oscillations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **26** (5), 1168–1179, 2014. [55](#)
- [167] Nariai, H., Matsuzaki, N., Juhász, C., Nagasawa, T., Sood, S., Chugani, H. T., *et al.* Ictal high-frequency oscillations at 80–200 Hz coupled with delta phase in epileptic spasms. *Epilepsia*, **52** (10), e130–e134, 2011. [55](#), [56](#)
- [168] Ibrahim, G. M., Wong, S. M., Anderson, R. A., Singh-Cadieux, G., Akiyama, T., Ochi, A., *et al.* Dynamic modulation of epileptic high frequency oscillations by the phase of slower cortical rhythms. *Experimental Neurology*, **251**, 30–38, 2014. [81](#)
- [169] Weiss, S. A., Lemesiou, A., Connors, R., Banks, G. P., McKhann, G. M., Goodman, R. R., *et al.* Seizure localization using ictal phase-locked high gamma. *Neurology*, **84** (23), 2320–2328, 2015. [81](#), [83](#), [84](#)

- [170] Edakawa, K., Yanagisawa, T., Kishima, H., Fukuma, R., Oshino, S., Khoo, H. M., *et al.* Detection of Epileptic Seizures Using Phase-Amplitude Coupling in Intracranial Electroencephalography. *Scientific Reports*, **6** (25422), 2016. [81](#)
- [171] Zhang, R., Ren, Y., Liu, C., Xu, N., Li, X., Cong, F., *et al.* Temporal-spatial characteristics of phase-amplitude coupling in electrocorticogram for human temporal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, **128** (9), 1707–1718, 2017.
- [172] Motoi, H., Miyakoshi, M., Abel, T. J., Jeong, J.-W., Nakai, Y., Sugiura, A., *et al.* Phase-amplitude coupling between interictal high-frequency activity and slow waves in epilepsy surgery. *Epilepsia*, **59** (10), 1954–1965, 2018. [55](#), [56](#), [81](#)
- [173] Cohen, M. X. Assessing transient cross-frequency coupling in EEG data. *Journal of Neuroscience Methods*, **168** (2), 494 – 499, 2008. [55](#)
- [174] Widmann, A., Schröger, E. Filter Effects and Filter Artifacts in the Analysis of Electrophysiological Data. *Frontiers in Psychology*, **3:233**, 1–5, 2012. [59](#)
- [175] Berman, J. I., McDaniel, J., Liu, S., Cornew, L., Gaetz, W., Roberts, T. P., *et al.* Variable bandwidth filtering for improved sensitivity of cross-frequency coupling metrics. *Brain Connectivity*, **2(3)**, 155–63, 2012. [60](#), [62](#), [68](#)
- [176] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019. URL <https://www.R-project.org>. [61](#)
- [177] Lepage, K. Q., Vijayan, S. A Time-Series Model of Phase Amplitude Cross Frequency Coupling and Comparison of Spectral Characteristics with Neural Data. *BioMed Research International*, **2015**, 1 – 8, 2015. [69](#)
- [178] Frauscher, B., von Ellenrieder, N., Ferrari-Marinho, T., Avoli, M., Dubeau, F., Gotman, J. Facilitation of epileptic activity during sleep is mediated by high amplitude slow waves. *Brain*, **138**, 1629–1641, 2015. [81](#)
- [179] Schevon, C. A., Weiss, S. A., McKhann Jr, G., Goodman, R. R., Yuste, R., Emerson, R. G., *et al.* Evidence of an inhibitory restraint of seizure activity in humans. *Nature Communications*, **3** (1060), 2012. [81](#)
- [180] Schevon, C. A., Tobochnik, S., Eissa, T., Merricks, E., Gill, B., Parrish, R. R., *et al.* Multiscale recordings reveal the dynamic spatial structure of human seizures. *Neurobiology of Disease*, **127**, 303–311, 2019. [81](#), [82](#), [83](#)
- [181] J.Trevelyan, A., A.Schevon, C. How inhibition influences seizure propagation. *Neuropharmacology*, **69**, 45–54, 2013. [82](#)

- [182] Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J. F., Broussolle, E., *et al.* Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet (London, England)*, **345**, 91–5, 1995. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7815888>. 86
- [183] Timmermann, L., Wojtecki, L., Gross, J., Lehrke, R., Voges, J., Maarouf, M., *et al.* Ten-hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, **19**, 1328–33, 2004. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389990>. 104
- [184] Fogelson, N., Kühn, A. A., Silberstein, P., Limousin, P. D., Hariz, M., Trottenberg, T., *et al.* Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, **382**, 5–9, 07 2005.
- [185] Eusebio, A., Chen, C. C., Lu, C. S., Lee, S. T., Tsai, C. H., Limousin, P., *et al.* Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in parkinson's disease. *Experimental neurology*, **209**, 125–30, 2008. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950279>.
- [186] Chen, C. C., Litvak, V., Gilbertson, T., Kühn, A., Lu, C. S., Lee, S. T., *et al.* Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 hz slows movement in parkinson's disease. *Experimental neurology*, **205**, 214–21, 2007. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335810>. 86, 104
- [187] Benabid, A. L. Deep brain stimulation for parkinson's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, **13**, 696–706, 12 2003. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438803001739>. 86
- [188] Benabid, A.-L., Wallace, B., Mitrofanis, J., Xia, R., Piallat, B., Chabardes, S., *et al.* A putative generalized model of the effects and mechanism of action of high frequency electrical stimulation of the central nervous system. *Acta neurologica Belgica*, **105**, 149–57, 2005. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16255153>. 86, 97, 104, 107
- [189] Jensen, A. L., Durand, D. M. High frequency stimulation can block axonal conduction. *Experimental neurology*, **220**, 57–70, 2009. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660453>. 86, 104
- [190] Li, S., Arbuthnott, G. W., Jutras, M. J., Goldberg, J. A., Jaeger, D. Resonant antidromic cortical circuit activation as a consequence of high-frequency subthalamic deep-brain stimulation. *Journal of neurophysiology*, **98**, 3525–37, 2007. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17928554>. 86, 103, 104

- [191] Joundi, R. A., Jenkinson, N., Brittain, J.-S., Aziz, T. Z., Brown, P. Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Current biology : CB*, **22**, 403–7, 2012. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22305755>. 86, 103
- [192] Hashimoto, T., Elder, C. M., Okun, M. S., Patrick, S. K., Vitek, J. L. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, **23**, 1916–23, 2003. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629196>. 86, 103, 104
- [193] Grill, W. M., Snyder, A. N., Miocinovic, S. Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. *Neuroreport*, **15**, 1137–40, 2004. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15129161>. 86, 104
- [194] McIntyre, C. C., Savasta, M., Walter, B. L., Vitek, J. L. How does deep brain stimulation work? present understanding and future questions. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, **21**, 40–50, 2004. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15097293>. 104
- [195] Dorval, A. D., Kuncel, A. M., Birdno, M. J., Turner, D. A., Grill, W. M. Deep brain stimulation alleviates parkinsonian bradykinesia by regularizing pallidal activity. *Journal of neurophysiology*, **104**, 911–21, 2010. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505125>. 86, 88, 99, 104
- [196] Montgomery, E. B., Baker, K. B. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurological research*, **22**, 259–66, 2000. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10769818>. 86, 104
- [197] Lindén, H., Tetzlaff, T., Potjans, T. C., Pettersen, K. H., Grün, S., Diesmann, M., *et al.* Modeling the spatial reach of the lfp. *Neuron*, **72**, 859–72, 2011. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153380>. 87
- [198] Schmidt, C., Grant, P., Lowery, M., van Rienen, U. Influence of uncertainties in the material properties of brain tissue on the probabilistic volume of tissue activated. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, **60**, 1378–1387, 05 2013. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23269746/>. 88
- [199] Logothetis, N. K. The underpinnings of the bold functional magnetic resonance imaging signal. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **23**, 3963–3971, 05 2003. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12764080/>. 88

- [200] Welch, P. The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, **15**, 70–73, 06 1967. 89
- [201] Benabid, A. L., Benazzous, A., Pollak, P. Mechanisms of deep brain stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, **17 Suppl 3**, S73–4, 2002. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948758>. 97, 107
- [202] Couto, J., Grill, W. M. Kilohertz frequency deep brain stimulation is ineffective at regularizing the firing of model thalamic neurons. *Frontiers in computational neuroscience*, **10**, 22, 2016. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27014047>. 97, 104
- [203] Beurrier, C., Bioulac, B., Audin, J., Hammond, C. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *Journal of neurophysiology*, **85**, 1351–6, 2001. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11287459>. 103
- [204] Dostrovsky, J. O., Levy, R., Wu, J. P., Hutchison, W. D., Tasker, R. R., Lozano, A. M. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *Journal of neurophysiology*, **84**, 570–4, 2000. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10899228>. 103, 104
- [205] Rosenbaum, R., Zimnik, A., Zheng, F., Turner, R. S., Alzheimer, C., Doiron, B., *et al.* Axonal and synaptic failure suppress the transfer of firing rate oscillations, synchrony and information during high frequency deep brain stimulation. *Neurobiology of Disease*, **62**, 86–99, 02 2014. URL http://www.math.pitt.edu/~bdoiron/assets/rosenbaum_et_al_neurobio_disease_2014.pdf. 104, 109
- [206] McIntyre, C. C., Hahn, P. J. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiology of Disease*, **38**, 329–337, 06 2010. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2862840/>. 104, 110
- [207] Santaniello, S., McCarthy, M. M., Montgomery, E. B., Gale, J. T., Kopell, N., Sarma, S. V. Therapeutic mechanisms of high-frequency stimulation in parkinson’s disease and neural restoration via loop-based reinforcement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, E586–95, 2015. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624501>. 104, 108
- [208] Eusebio, A., Thevathasan, W., Doyle Gaynor, L., Pogosyan, A., Bye, E., Foltynie, T., *et al.* Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in

- parkinsonian patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, **82**, 569–73, 2011. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20935326>. 104, 106, 144
- [209] Shils, J. L., Mei, L. Z., Arle, J. E. Modeling parkinsonian circuitry and the dbs electrode. ii. evaluation of a computer simulation model of the basal ganglia with and without subthalamic nucleus stimulation. *Stereotactic and functional neurosurgery*, **86**, 16–29, 2008. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881885>. 104
- [210] Guo, Y., Rubin, J. E., McIntyre, C. C., Vitek, J. L., Terman, D. Thalamocortical relay fidelity varies across subthalamic nucleus deep brain stimulation protocols in a data-driven computational model. *Journal of neurophysiology*, **99**, 1477–92, 2008. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18171706>.
- [211] Pyragas, K., Novičenko, V., Tass, P. A. Mechanism of suppression of sustained neuronal spiking under high-frequency stimulation. *Biological cybernetics*, **107**, 669–84, 2013. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24146294>. 104
- [212] Deniau, J. M., Menetrey, A., Charpier, S. The lamellar organization of the rat substantia nigra pars reticulata: segregated patterns of striatal afferents and relationship to the topography of corticostriatal projections. *Neuroscience*, **73**, 761–81, 1996. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8809796>. 105
- [213] Hoover, J. E., Strick, P. L. The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, **19**, 1446–63, 1999. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9952421>.
- [214] Kelly, R. M., Strick, P. L. Macro-architecture of basal ganglia loops with the cerebral cortex: use of rabies virus to reveal multisynaptic circuits. *Progress in brain research*, **143**, 449–59, 2004. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14653187>. 105
- [215] Gurney, K., Prescott, T. J., Redgrave, P. A computational model of action selection in the basal ganglia. i. a new functional anatomy. *Biological cybernetics*, **84**, 401–10, 2001. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417052>. 107
- [216] Gurney, K., Prescott, T. J., Redgrave, P. A computational model of action selection in the basal ganglia. ii. analysis and simulation of behaviour. *Biological Cybernetics*, **84**, 411–423, 05 2001. 107

- [217] Ranck, J. B. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain research*, **98**, 417–40, 1975. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1102064>. 109
- [218] Wilson, C. J., Beverlin, B., Netoff, T. Chaotic desynchronization as the therapeutic mechanism of deep brain stimulation. *Frontiers in systems neuroscience*, **5**, 50, 2011. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734868>. 109, 110
- [219] Cagnan, H., Brittain, J.-S., Little, S., Foltynie, T., Limousin, P., Zrinzo, L., *et al.* Phase dependent modulation of tremor amplitude in essential tremor through thalamic stimulation. *Brain : a journal of neurology*, **136**, 3062–75, 2013. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038075>. 109
- [220] Cagnan, H., Pedrosa, D., Little, S., Pogosyan, A., Cheeran, B., Aziz, T., *et al.* Stimulating at the right time: phase-specific deep brain stimulation. *Brain : a journal of neurology*, **140**, 132–145, 2017. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007997>. 110
- [221] Tass, P. A., Hauptmann, C., Popovych, O. V. Development of therapeutic brain stimulation techniques with methods from nonlinear dynamics and statistical physics. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, **16**, 1889–1911, 07 2006. 109
- [222] Y, K. Chemical oscillations, waves, and turbulence — y. kuramoto — springer, 2019. URL <https://www.springer.com/fr/book/9783642696916>. 109
- [223] Little, S., Pogosyan, A., Neal, S., Zavala, B., Zrinzo, L., Hariz, M., *et al.* Adaptive deep brain stimulation in advanced parkinson disease. *Annals of Neurology*, **74**, 449–457, 07 2013. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886292/>. 110, 111, 113, 143
- [224] Rosin, B., Slovik, M., Mitelman, R., Rivlin-Etzion, M., Haber, S. N., Israel, Z., *et al.* Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron*, **72**, 370–84, 2011. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22017994>. 111, 141
- [225] Holt, A. B., Wilson, D., Shinn, M., Moehlis, J., Netoff, T. I. Phasic burst stimulation: A closed-loop approach to tuning deep brain stimulation parameters for parkinson’s disease. *PLoS computational biology*, **12**, e1005011, 2016. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27415832>. 110
- [226] Hamani, C., Richter, E., Schwalb, J. M., Lozano, A. M. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for parkinson’s disease: A systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery*, **56**, 1313–1324, 06 2005. 111

- [227] Wu, H., Ghekiere, H., Beeckmans, D., Tambuyzer, T., van Kuyck, K., Aerts, J.-M., *et al.* Conceptualization and validation of an open-source closed-loop deep brain stimulation system in rat. *Scientific Reports*, **5**, 04 2015. 113
- [228] Rosenblum, M. G., Pikovsky, A. S. Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators. *Physical Review Letters*, **92**, 03 2004. 113, 143
- [229] Rosenblum, M., Pikovsky, A. Delayed feedback control of collective synchrony: An approach to suppression of pathological brain rhythms. *Physical Review E*, **70**, 10 2004. 143
- [230] Hauptmann, C., Popovych, O., Tass, P. A. Effectively desynchronizing deep brain stimulation based on a coordinated delayed feedback stimulation via several sites: a computational study. *Biological Cybernetics*, **93**, 463–470, 10 2005. 143
- [231] Hauptmann, C., Popovych, O., Tass, P. Delayed feedback control of synchronization in locally coupled neuronal networks. *Neurocomputing*, **65–66**, 759–767, 06 2005. 143
- [232] Popovych, O. V., Hauptmann, C., Tass, P. A. Effective desynchronization by nonlinear delayed feedback. *Physical Review Letters*, **94**, 04 2005. 143
- [233] Popovych, O. V., Hauptmann, C., Tass, P. A. Control of neuronal synchrony by nonlinear delayed feedback. *Biological Cybernetics*, **95**, 69–85, 04 2006.
- [234] Popovych, O. V., Tass, P. A. Synchronization control of interacting oscillatory ensembles by mixed nonlinear delayed feedback. *Physical Review E*, **82**, 08 2010. 143
- [235] Popovych, O. V., Lysyansky, B., Rosenblum, M., Pikovsky, A., Tass, P. A. Pulsatile desynchronizing delayed feedback for closed-loop deep brain stimulation. *PLOS ONE*, **12**, e0173363, 03 2017. URL <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173363>. 143
- [236] Popovych, O. V., Lysyansky, B., Tass, P. A. Closed-loop deep brain stimulation by pulsatile delayed feedback with increased gap between pulse phases. *Scientific Reports*, **7**, 04 2017. 143
- [237] Kiss, I. Z., Rusin, C. G., Kori, H., Hudson, J. L. Engineering complex dynamical structures: Sequential patterns and desynchronization. *Science*, **316**, 1886–1889, 06 2007. 143
- [238] Tukhlina, N., Rosenblum, M., Pikovsky, A., Kurths, J. Feedback suppression of neural synchrony by vanishing stimulation. *Physical Review E*, **75**, 01 2007. 143

- [239] Santaniello, S., Fiengo, G., Glielmo, L., Grill, W. M. Closed-loop control of deep brain stimulation: A simulation study. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, **19**, 15–24, 02 2011. 143
- [240] Pyragas, K., Popovych, O. V., Tass, P. A. Controlling synchrony in oscillatory networks with a separate stimulation-registration setup. *Europhysics Letters (EPL)*, **80**, 40002, 10 2007. 143
- [241] Gorzelic, P., Schiff, S. J., Sinha, A. Model-based rational feedback controller design for closed-loop deep brain stimulation of parkinson's disease. *Journal of Neural Engineering*, **10**, 026016, 02 2013. 143
- [242] Dunn, E. M., Lowery, M. M. Simulation of pid control schemes for closed-loop deep brain stimulation, 11 2013. URL <https://ieeexplore.ieee.org/document/6696150/>. 143
- [243] Su, F., Wang, J., Deng, B., Wei, X.-L., Chen, Y.-Y., Liu, C., *et al.* Adaptive control of parkinson's state based on a nonlinear computational model with unknown parameters. *International Journal of Neural Systems*, **25**, 1450030, 01 2015. 113, 143
- [244] Hebb, A. O., Zhang, J. J., Mahoor, M. H., Tsiokos, C., Matlack, C., Chizeck, H. J., *et al.* Creating the feedback loop. *Neurosurgery Clinics of North America*, **25**, 187–204, 01 2014. 113, 169, 174
- [245] Little, S., Pogosyan, A., Neal, S., Zrinzo, L., Hariz, M., Foltynie, T., *et al.* Controlling parkinson's disease with adaptive deep brain stimulation. *Journal of Visualized Experiments*, 07 2014. 113, 143
- [246] Little, S., Beudel, M., Zrinzo, L., Foltynie, T., Limousin, P., Hariz, M., *et al.* Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **87**, 717–721, 09 2015. 143
- [247] Rosa, M., Arlotti, M., Ardolino, G., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Di Fonzo, A., *et al.* Adaptive deep brain stimulation in a freely moving parkinsonian patient. *Movement Disorders*, **30**, 1003–1005, 05 2015. 113, 143
- [248] Meidahl, A. C., Tinkhauser, G., Herz, D. M., Cagnan, H., Debarros, J., Brown, P. Adaptive deep brain stimulation for movement disorders: The long road to clinical therapy. *Movement Disorders*, **32**, 810–819, 06 2017. URL https://www.mrcbndu.ox.ac.uk/sites/default/files/pdf_files/Meidahl%20et%20al%202017%20Movement%20Disorders.pdf. 113, 143

- [249] Benard, N., Pons-Prat, J., Periaux, J., Bugeda, G., Bonnet, J.-P., Moreau, E. Multi-input genetic algorithm for experimental optimization of the reattachment downstream of a backward-facing-step with surface plasma actuator. *46th AIAA Plasmadynamics and Lasers Conference*, 06 2015. 113
- [250] Dracopoulos, D. C., Jones, A. J. Neuro-genetic adaptive attitude control. *Neural Computing & Applications*, **2**, 183–204, 12 1994.
- [251] Wright, J. A., Loosemore, H. A., Farmani, R. Optimization of building thermal design and control by multi-criterion genetic algorithm. *Energy and Buildings*, **34**, 959–972, 10 2002.
- [252] Brunton, S. L., Noack, B. R. Closed-loop turbulence control: Progress and challenges. *Applied Mechanics Reviews*, **67**, 08 2015.
- [253] Javadi-Moghaddam, J., Bagheri, A. An adaptive neuro-fuzzy sliding mode based genetic algorithm control system for under water remotely operated vehicle. *Expert Systems with Applications*, **37**, 647–660, 01 2010. 113
- [254] Lee, C., Kim, J., Babcock, D., Goodman, R. Application of neural networks to turbulence control for drag reduction. *Physics of Fluids*, **9**, 1740–1747, 06 1997. 114
- [255] Dracopoulos, D. C., Kent, S. Genetic programming for prediction and control. *Neural Computing & Applications*, **6**, 214–228, 12 1997. URL <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF01501508>. 114
- [256] Szepesvári, C. Algorithms for Reinforcement Learning. Morgan & Claypool, 2010. 114, 116, 118, 120, 148
- [257] Sutton, R. S., Barto, A. Reinforcement learning : an introduction. The Mit Press, 2018. 114, 115, 118, 119, 148
- [258] Pollack, J. B., Blair, A. D. Why did td-gammon work?, 1997. URL <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.40.2313>. 115, 144
- [259] Fogel, D. B. Evolving a checkers player without relying on human experience. *intelligence*, **11**, 20–27, 06 2000.
- [260] Samuel, A. L. Some studies in machine learning using the game of checkers. *IBM Journal of Research and Development*, **44**, 206–226, 01 2000.
- [261] Schraudolph, N. N., Dayan, P., Sejnowski, T. J. Temporal difference learning of position evaluation in the game of go, 1994. URL <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.332.7796>. 115

- [262] Anderson, C. W., Hittle, D. C., Katz, A. D., Kretchmar, R. Synthesis of reinforcement learning, neural networks and pi control applied to a simulated heating coil. *Artificial Intelligence in Engineering*, **11**, 421–429, 10 1997. 115
- [263] Wiering, M., Otterlo, M. V. Reinforcement learning : state-of-the-art. Springer, 2012. 115, 144
- [264] Fan, J., Wang, Z., Xie, Y., Yang, Z. A theoretical analysis of deep q-learning. *arXiv:1901.00137 [cs, math, stat]*, 02 2020. URL <https://arxiv.org/abs/1901.00137v3>. 121, 125
- [265] Watkins, C. J. C. H. Learning from delayed rewards. Tesis Doctoral, 05 1989. URL http://www.cs.rhul.ac.uk/~chrisw/new_thesis.pdf. 121
- [266] Mohri, M., Rostamizadeh, A., Talwalkar, A. Foundations of Machine Learning. Mit Press, 2012. 121, 122
- [267] Mnih, V., Kavukcuoglu, K., Silver, D., Rusu, A. A., Veness, J., Bellemare, M. G., *et al.* Human-level control through deep reinforcement learning. *Nature*, **518**, 529–533, 02 2015. URL <https://web.stanford.edu/class/psych209/Readings/MnihEtAlHassibis15NatureControlDeepRL.pdf>. 125, 145, 151
- [268] Lange, S., Riedmiller, M. Deep auto-encoder neural networks in reinforcement learning. *The 2010 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, 07 2010. 126
- [269] Riedmiller, M. Neural fitted q iteration – first experiences with a data efficient neural reinforcement learning method. *Machine Learning: ECML 2005*, págs. 317–328, 2005. 126
- [270] He, K., Zhang, X., Ren, S., Sun, J. Delving deep into rectifiers: Surpassing human-level performance on imagenet classification. *2015 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV)*, 12 2015. URL <https://ieeexplore.ieee.org/document/7410480/>. 128, 137
- [271] Kingma, D. P., Ba, J. Adam: A method for stochastic optimization, 2014. URL <https://arxiv.org/abs/1412.6980>. 130
- [272] van der Maaten, L., Hinton, G. Visualizing data using t-sne. *Journal of Machine Learning Research*, **9**, 2579–2605, 2008. URL <http://www.jmlr.org/papers/v9/vandermaaten08a.html>. 139
- [273] Odekerken, V. J., Boel, J. A., Schmand, B. A., de Haan, R. J., Figee, M., van den Munckhof, P., *et al.* Gpi vs stn deep brain stimulation for parkinson disease. *Neurology*, **86**, 755–761, 01 2016. 141

- [274] Volkmann, J. Deep brain stimulation for the treatment of parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **21**, 6–17, 01 2004. [142](#)
- [275] Rhew, H.-G., Jeong, J., Fredenburg, J. A., Dodani, S., Patil, P., Flynn, M. P. A wirelessly powered log-based closed-loop deep brain stimulation soc with two-way wireless telemetry for treatment of neurological disorders. *2012 Symposium on VLSI Circuits (VLSIC)*, 06 2012. [143](#)
- [276] Heldman, D. A., Pulliam, C. L., Urrea Mendoza, E., Gartner, M., Giuffrida, J. P., Montgomery, E. B., *et al.* Computer-guided deep brain stimulation programming for parkinson's disease. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, **19**, 127–132, 12 2015. [143](#)
- [277] Tinkhauser, G., Pogosyan, A., Little, S., Beudel, M., Herz, D. M., Tan, H., *et al.* The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in parkinson's disease. *Brain*, **140**, 1053–1067, 02 2017. URL <https://academic.oup.com/brain/article/140/4/1053/2993763>. [143](#)
- [278] Rehan, M., Hong, K.-S. Modeling and automatic feedback control of tremor: Adaptive estimation of deep brain stimulation. *PLoS ONE*, **8**, e62888, 04 2013. [143](#)
- [279] Johnson, L. A., Nebeck, S. D., Muralidharan, A., Johnson, M. D., Baker, K. B., Vitek, J. L. Closed-loop deep brain stimulation effects on parkinsonian motor symptoms in a non-human primate – is beta enough? *Brain Stimulation*, **9**, 892–896, 11 2016. [144](#), [147](#)
- [280] Ray, N., Jenkinson, N., Wang, S., Holland, P., Brittain, J., Joint, C., *et al.* Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Experimental Neurology*, **213**, 108–113, 09 2008. [144](#)
- [281] Foffani, G., Ardolino, G., Egidi, M., Caputo, E., Bossi, B., Priori, A. Subthalamic oscillatory activities at beta or higher frequency do not change after high-frequency dbs in parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*, **69**, 123–130, 03 2006. [144](#)
- [282] Barto, A. G. Reinforcement learning control. *Current Opinion in Neurobiology*, **4**, 888–893, 12 1994. [144](#)
- [283] Bengio, Y. Learning deep architectures for ai. *Foundations and Trends in Machine Learning*, **2**, 1–127, 2009. [144](#)

- [284] Moore, A. W., Atkeson, C. G. Prioritized sweeping: Reinforcement learning with less data and less time. *Machine Learning*, **13**, 103–130, 10 1993. 145
- [285] Rozenberg, G., Bäck, T., Eiben, A. E., Kok, J. N., Spaink, H. P., Eiben, A. E., *et al.* Introduction to Evolutionary Computing. Berlin, Heidelberg Springer Berlin Heidelberg, 2003. 146
- [286] Sewak, M. Deep Reinforcement Learning : Frontiers of Artificial Intelligence. Singapore Springer, 2019. 146
- [287] Dulac-Arnold, G., Levine, N., Mankowitz, D. J., Li, J., Paduraru, C., Gowal, S., *et al.* An empirical investigation of the challenges of real-world reinforcement learning. *arXiv:2003.11881 [cs]*, 03 2020. URL <https://arxiv.org/abs/2003.11881>. 147, 151
- [288] Roijers, D. M., Vamplew, P., Whiteson, S., Dazeley, R. A survey of multi-objective sequential decision-making. *Journal of Artificial Intelligence Research*, **48**, 67–113, 10 2013. 147
- [289] Utgoff, P. E., Cussens, J., Kramer, S., Jain, S., Stephan, F., Raedt, L. D., *et al.* Inverse reinforcement learning. *Encyclopedia of Machine Learning*, págs. 554–558, 2011. 147
- [290] Konda, V. R., Tsitsiklis, J. N. On actor-critic algorithms. *SIAM Journal on Control and Optimization*, **42**, 1143–1166, 01 2003. 148
- [291] Silver, D., Huang, A., Maddison, C. J., Guez, A., Sifre, L., van den Driessche, G., *et al.* Mastering the game of go with deep neural networks and tree search. *Nature*, **529**, 484–489, 01 2016. 151
- [292] Hafner, D., Lillicrap, T., Fischer, I., Villegas, R., Ha, D., Lee, H., *et al.* Learning latent dynamics for planning from pixels. *arXiv:1811.04551 [cs, stat]*, 06 2019. URL <https://arxiv.org/abs/1811.04551>. 151
- [293] Tessler, C., Givony, S., Zahavy, T., Mankowitz, D. J., Mannor, S. A deep hierarchical approach to lifelong learning in minecraft. *arXiv:1604.07255 [cs]*, 11 2016. URL <https://arxiv.org/abs/1604.07255>. 151
- [294] Lillicrap, T. P., Hunt, J. J., Pritzel, A., Heess, N., Erez, T., Tassa, Y., *et al.* Continuous control with deep reinforcement learning, 2015. URL <https://arxiv.org/abs/1509.02971>. 151
- [295] Konno, H., Hayashi, K. Stochastic non-linear reactor model near the hopf bifurcation. *Annals of Nuclear Energy*, **23**, 35–40, 01 1996. URL <https://www.>

- [sciencedirect.com/science/article/pii/S030645499500016L?via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030645499500016L?via%3Dihub).
152, 165
- [296] Earn, D. J. D. Coherence and conservation. *Science*, **290**, 1360–1364, 11 2000. 152
- [297] Christensen-Dalsgaard, J. Helioseismology. *Reviews of Modern Physics*, **74**, 1073–1129, 11 2002. 152
- [298] Smelyanskiy, V. N., Luchinsky, D. G., Stefanovska, A., McClintock, P. V. E. Inference of a nonlinear stochastic model of the cardiorespiratory interaction. *Physical Review Letters*, **94**, 03 2005. 152, 165
- [299] D’agostini, G., Cern. Bayesian reasoning in high-energy physics : principles and applications. Cern, 1999. 152
- [300] Congdon, P. Bayesian statistical modelling. John Wiley & Sons, 2007. 152
- [301] Smelyanskiy, V., Luchinsky, D., Timuçin, D., Bandrivskyy, A. Reconstruction of stochastic nonlinear dynamical models from trajectory measurements. *Physical Review E*, **72**, 08 2005. 152
- [302] Freidlin, M. I., A.D, W., J, S. Random perturbations of dynamical systems. Springer, 2012. 152
- [303] Dykman, M. I. Large fluctuations and fluctuational transitions in systems driven by colored gaussian noise: A high-frequency noise. *Physical Review A*, **42**, 2020–2029, 08 1990.
- [304] Graham, R. Path integral formulation of general diffusion processes. *Zeitschrift fur Physik B Condensed Matter and Quanta*, **26**, 281–290, 09 1977. 152
- [305] Smelyanskiy, V. N., Luchinsky, D. G., Millons, M. Identification of nonlinear noisy dynamics of an ecosystem from observations of one of its trajectory components. *arXiv:physics/0601004*, 01 2006. URL <https://arxiv.org/abs/physics/0601004>. 152, 163, 165
- [306] Graupe, D., Basu, I., Tuninetti, D., Vannemreddy, P., Slavin, K. V. Adaptively controlling deep brain stimulation in essential tremor patient via surface electromyography. *Neurological Research*, **32**, 899–904, 11 2010. 173
- [307] Grahn, P. J., Mallory, G. W., Khurram, O. U., Berry, B. M., Hachmann, J. T., Bieber, A. J., *et al.* A neurochemical closed-loop controller for deep brain stimulation: toward individualized smart neuromodulation therapies. *Frontiers in Neuroscience*, **8**, 06 2014. 173

-
- [308] Bernstein, J. G., Garrity, P. A., Boyden, E. S. Optogenetics and thermogenetics: technologies for controlling the activity of targeted cells within intact neural circuits. *Current Opinion in Neurobiology*, **22**, 61–71, 02 2012. [173](#)
- [309] Steigerwald, F., Müller, L., Johannes, S., Matthies, C., Volkmann, J. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device. *Movement Disorders*, **31**, 1240–1243, 05 2016. [174](#)
- [310] Contarino, M. F., Bour, L. J., Verhagen, R., Lourens, M. A. J., de Bie, R. M. A., van den Munckhof, P., *et al.* Directional steering: A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology*, **83**, 1163–1169, 08 2014. [174](#)
- [311] Princich, J., Wassermann, D., Latini, F., Oddo, S., Blenkman, A., Seifer, G., *et al.* Rapid and efficient localization of depth electrodes and cortical labeling using free and open source medical software in epilepsy surgery candidates. *Frontiers in Neuroscience*, **7**, 260, 2013. [193](#)

Publicaciones asociadas

1. Velarde, O. M., Mato, G., Dellavale, D. Mechanisms for pattern specificity of deep-brain stimulation in parkinson's disease. PLOS ONE, 12 (8), 1–30, 08 2017.
2. Velarde, O. M., Urdapilleta, E., Mato, G., Dellavale, D. Bifurcation structure determines different phase-amplitude coupling patterns in the activity of biologically plausible neural networks. NeuroImage, 202, 116031, 2019.
3. Dellavale D., Urdapilleta E., Cámpora N., Velarde O. M., Kochen S., Mato G. Two types of ictal phase-amplitude couplings in epilepsy patient revealed by spectral harmonicity of intracerebral EEG. Clinical Neurophysiology, 1388-2457, 2020.

Agradecimientos

A mi familia: A mi mamá y a mi papá, gracias por su amor y apoyo incondicional. A Rubén y Carla por acompañarme y protegerme como hermanos. A Joaquín y Luciano por darme las alegrías y sonrisas más lindas. A mis abuelos porque aunque están lejos, siento cerca sus cariños y alientos.

A mis amigos: A los que conozco desde niño, gracias por ser mis compañeros de aventuras de toda la vida. A los que viven en Salta, gracias por esperar cada reencontro, por cada momento pequeño en tiempo pero grande en sentimiento. A los que Bariloche me dió, gracias por hacer cada día más fácil.

A mis directores: Gracias por su guía académica, compromiso y paciencia. En especial, gracias por estar cuando el trabajo se puso duro, cansador y desalentador. En esos momentos, es bueno recordar que en los detalles está la diferencia.

Al Instituto Balseiro, al Departamento de Física Médica y a CONICET, gracias por permitirme desarrollarme como científico, como profesional y como ser humano en un lugar hermoso y con personas hermosas.

A Daniel Córdoba: Gracias por confirmar mi pasión por la ciencia y gracias por cada enseñanza. En particular, te agradezco por la frase: “el talento se construye en la perseverancia”.

Gracias a todos!

